

A PROPOS DE LA MEDICATION ANTICOAGULANTE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 19 Mars 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Xavier AUBERTIN

Né le 23 Octobre 1926, à LYON (5^e)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

1955

A PROPOS DE LA MEDICATION ANTICOAGULANTE

A PROPOS
DE LA MEDICATION
ANTICOAGULANTE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 19 Mars 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Xavier AUBERTIN

Né le 23 Octobre 1926, à LYON (5^e)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

—
1955

Doyen honoraire M. J. LEPINE. | Doyen. M. HERMANN.
 Assesseur. M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
 LEPINE, SAVY, MOURIQUAND TRILLAT, LERICHE, MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.
 Clinique médicale B.
 Clinique chirurgicale A.
 Clinique chirurgicale B.
 Clinique ophtalmologique.
 Clinique oto-rhino-laryngologique.
 Clinique urologique.
 Clinique et prophylaxie de la tuberculose.
 Clinique dermatologique et syphiligraphique.
 Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
 Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
 Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.
 Clinique gynécologique.
 Clinique obstétricale.
 Clinique stomatologique.
 Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
 Pharmacie et pharmacologie
 Physiologie.
 Anatomie pathologique.
 Physique biologique, radiologie et physiothérapie.

MM. FROMENT.
 P. RAVAUULT.
 SANTY.
 WERTHEIMER.
 BONNET.
 MAYOUX.
 CIBERT.
 DUFOURT.
 GATE.
 DECHAUME.
 SEDALLIAN.
 GUILLEMINET.
 POLLOSSON.
 PIGEAUD.
 DUCLOS.
 BERNHEIM.
 X...
 HERMANN.
 MARTIN J.-F.
 PONTUS.
 (détaché à Beyrouth)
 BOURRET.
 GARIN.
 ROCHET.
 CHAMBON.
 JOSSERAND.
 DELORE.
 GABRIELLE.
 CROIZAT.
 ENSELMÉ.
 MALLET-GUY.
 NOEL.
 REVOL.
 X...
 LEVRAT.
 SOHIER.
 JOURDAN.
 BERTRAND.
 NIETEN.
 BADINAND.

Médecine du Travail
 Parasitologie et pathologie exotique.
 Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
 Chimie organique et toxicologie.
 Pathologie générale et expérimentale.
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.
 Anatomie
 Pathologie interne.
 Chimie biologique et médicale.
 Pathologie chirurgicale.
 Histologie.
 Pharmacie galénique et matière médicale.
 Médecine légale et déontologie.
 Thérapeutique.
 Hygiène.
 Biologie médicale et pharmacodynamie.
 Propédeutique chirurgicale.
 Botanique et cryptogamie.
 Chimie analytique pharmaceutique.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON | Pharmacie et pharmacologie. M. DREVON.
 Physique biologique. M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. MM. COUDERT. | Bactériologie. MM. BERTOYE A.
 Parasitologie. ROMAN. | Physiologie. CHATONNET.
 Histologie. X... | Physiologie. CIER.
 Biochimie médicale. CREYSSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale MM. BRUN. | Orthopédie. MM. MARION Joseph.
 Pathologie médicale GIRARD M. | Obstétrique. BROCHIER.
 Pathologie médicale GIRARD P. | Obstétrique. MAGNIN.
 Pathologie médicale JEUNE. | Obstétrique. MATHIEU J.
 Pathologie médicale VACHON. | Anatomie pathologique. GUICHARD.
 Pathologie médicale GALLY. | Anatomie. LATARJET.
 Pathologie médicale GONIN. | Urologie. PERRIN.
 Pathologie chirurgicale BERARD. | Ophtalmologie. PAUFFIQUE.
 Pathologie chirurgicale DESJACQUES. | Neuro-chirurgie. LECUIRE.
 Pathologie chirurgicale LABRY. | Oto-rhino-laryngologie. X...
 Pathologie chirurgicale TRILLAT. | Dermato-syphiligraphie. THIERS.
 Pathologie chirurgicale DARGENT. | Médecine légale et Médecine du Travail. ROCHE.
 Pathologie chirurgicale MANSUY.
 Pathologie chirurgicale GUILLET.

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGÉ

Hygiène. M. BENAZET. | Pharmacologie et Pharmacie. M. CIER André.
 Histologie. M. DUMONT Louis. | Chimie organique et Toxicologie. M. PERROT Louis.
 Physique et Biologie. M. MORET.

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

*Président : M. FROMENT ; Assesseurs : MANSUY
 MM. MAGNIN et ROCHE*

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE

In memoriam.

A MA MERE

Rien ne nous est plus agréable aujourd'hui que de pouvoir lui témoigner au nom de tous ses enfants, notre immense affection et notre reconnaissance infinie.

Pour nous, elle restera toujours un modèle parfait du devoir que nous voudrions imiter. Notre tâche sera rude, nous le savons, tant sont incomparables ses innombrables qualités.

A MA FEMME

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DE SAINT-ETIENNE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait le très grand honneur
d'accepter de présider notre jury.

Nous le remercions de son accueil
bienveillant et des conseils qu'il nous a
donnés.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assu-
rance de notre grande reconnaissance et
de notre profond respect.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGÉGÉ MANSUY
Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAGNIN
Accoucheur des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHE
Médecin des Hôpitaux

Nous avons pu, au cours de nos études médicales, apprécier la clarté de leur enseignement.

Ils nous font l'honneur aujourd'hui, de bien vouloir juger notre travail. Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

AU DOCTEUR BOUQUIN
Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne

Au cours d'un semestre passé dans son service, nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances et la valeur de son enseignement. Grâce à lui, nous avons compris toute l'utilité d'un examen systématique, rigoureux, pour chaque malade, nous lui en sommes reconnaissant.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé de ses conseils tout au long de ce travail. Nous le remercions de l'aimable accueil qu'il nous a toujours réservé et de la grande bonté qu'il nous a témoignée.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE SAINT-ETIENNE

LE DOCTEUR BOCCA

LE DOCTEUR BOUQUIN

LE DOCTEUR GONNET

Médecins des Hôpitaux de Saint-Etienne

INTRODUCTION

La médication anti-coagulante, une des dernières nées de la thérapeutique moderne, a apporté une révolution totale dans le traitement de certaines affections.

Avant elle, les malades atteints de phlébite, notamment, étaient astreints à une immobilisation prolongée, et souvent victimes de complications emboliques. A en juger par la plupart des grandes statistiques, le pourcentage de la mortalité dans l'infarctus du myocarde, a considérablement diminué depuis l'apparition des anti-coagulants.

Ce sont là les deux grandes indications de cette médication, qui cependant est appelée sans doute à être employée dans un nombre d'affections beaucoup plus grand, quand on aura découvert des anti-coagulants plus maniables, c'est-à-dire, nécessitant moins d'examen, souvent difficiles à obtenir et entachés de causes d'erreur, et entraînant des dangers encore moindres que ceux qui existent aujourd'hui.

C'est l'étude de cas cliniques, traités par les anti-coagulants et observés dans un service plus particulièrement orienté dans le sens des affections cardio-vasculaires, que nous présentons ici.

Après un bref rappel des principales substances anti-coagulantes que nous avons utilisées, et de la manière dont nous avons contrôlé leur administration, nous donnerons le résumé de nos 52 observations cliniques. Puis, nous étudierons, à la lumière des principales publications, d'abord, nos cas de phlébites, péri-phlébites et infarctus pulmonaires, ensuite, nos cas d'infarctus du myocarde et ceux d'embolies cérébrales.

Enfin, nous terminerons, avant de rapporter nos conclusions, par une analyse des incidents et accidents que nous avons rencontrés chez nos malades soumis à la médication anti-coagulante.

LE TRAITEMENT ANTI-COAGULANT ET SA SURVEILLANCE

Avant d'aborder les 52 observations de nos malades soumis aux anti-coagulants, que nous présentons ici, nous rappellerons assez brièvement les anti-coagulants que nous avons utilisés, et la manière dont nous avons surveillé ce traitement.

Les anti-coagulants.

Les deux anti-coagulants que nous avons le plus fréquemment administrés, sont l'*Héparine* et l'esther éthylique de l'acide di-3,3' (4-oxycoumarinyl) - acétique, commercialisé sous le nom de *Tromexane*.

Parfois également, nous avons employé la Phényl-2-Indane-Dione-1-3, commercialisée sous le nom de *Pindione*.

Quant au Dicoumarol, qui est le nom commun du 3-3'-méthylène bis - (4 hydroxycoumarine), connu sous le nom d'*Acavyl*, ou à son sel de Lithium (*Anathrombase*), nous ne nous en sommes pour ainsi dire pas servis.

Par contre, nous n'avons fait aucune utilisation, ni du *Tréburon*, dérivé de l'acide polyhexuronique, ni du *Paritol*, qui est un acide polysulfurique de l'ester de l'acide polyanhydromannuronique, corps qui sont tous deux obtenus par synthèse, et qui auraient des propriétés anti-coagulantes comparables à celles de l'*Héparine*.

Nous nous contenterons donc de signaler ces deux médicaments puisque nous n'en avons aucune expérience. Nous dirons seulement quelques mots sur ceux que nous avons couramment employés : l'*Héparine*, le *Tromexane*, la *Pindione*. Toutefois, ces derniers étant très connus aujourd'hui, nous ne rappellerons que sommairement leur historique.

L'HÉPARINE.

Elle fut découverte en 1916 à l'Université John Hopkins, à Baltimore, par MAC LEAN, travaillant alors dans le laboratoire de son maître HOWELL. C'est ce dernier qui la baptisa et étudia ses propriétés physiques et chimiques. Elle est surtout extraite du foie, mais peut s'obtenir aussi du cœur, des muscles, des ganglions et de la muqueuse utérine.

En 1933, CHARLES et SCOTT mettent au point une nouvelle méthode d'extraction de l'héparine, qui en améliore considérablement le rendement. Grâce à ce procédé, l'héparine s'obtient non seulement à partir du foie, mais aussi du poumon, de la rate et des reins.

En 1934, ce corps commence à être utilisé en clinique de façon de plus en plus large, en Suède et au Canada.

CRAFOORD fait en 1937 une première publication sur les effets thérapeutiques de l'héparine. Puis MURRAY et BEST, à Toronto, dès 1938, préconisent son emploi en chirurgie vasculaire.

Dès lors, les travaux des physiologistes, des chimistes et des cliniciens se sont multipliés pour mieux connaître ce corps, doué de propriétés anti-coagulantes si remarquables. De tous ces ouvrages, il ressort :

— *Du point de vue chimique*, que l'héparine est un polysaccharide dérivé de l'acide mucoïtine sulfurique.

— *Du point de vue physiologique*, que ce corps est un anti-coagulant physiologique sécrété par les mastocytes, cellules du tissu réticulo-histiocytaire.

Que son activité anti-coagulante porte sur les *deux temps de la coagulation*, c'est-à-dire sur l'ensemble des phénomènes qui concourent à la formation d'un caillot :

— Combinée à deux co-facteurs plasmatiques, elle entrave, en effet, la formation de la thrombine, à partir de la pro-thrombine (c'est donc une anti-prothrombine). Elle entraîne ainsi un allongement du temps de Quick.

Mais, c'est surtout une anti-thrombine. Car elle s'oppose à l'action de la thrombine sur le fibrinogène dans la formation de la fibrine.

— Qu'à cette action anti-coagulante, s'adjoint aussi une action anti-agglutinante. Elle empêche, en effet, l'agglutination des plaquettes en s'opposant à leur adhésivité et à leur lyse.

— Qu'il s'y adjoint, encore, une action anti-exsudative, dont l'effet est particulièrement heureux dans les infarctus pulmonaires.

Pour son emploi, l'héparine est présentée sous une forme de solution aqueuse, titrant 100 unités anti-coagulantes par milligramme. 1 cm³ contient 50 milligrammes ; on fixe la posologie en milligrammes et non en unités ou en cm³.

Son injection se fait par *voie intra-veineuse*, en utilisant des aiguilles de petit calibre pour éviter les hématomes sous-cutanés ou intra-pariétaux toujours possibles. C'est la *voie* que nous avons utilisée ; car, si les injections intra-dermiques, sous-cutanées ou intra-musculaires sont possibles (ayant l'avantage d'entraîner une élimination plus lente), elles exposent inutilement aux *hémorragies locales*.

On peut employer l'injection intra-veineuse continue par perfusion (chez les enfants et les adultes dont les veines sont difficilement accessibles) ; mais alors, il faut tout particulièrement redouter les accidents hémorragiques (FAVRE-GILLY). Il faut également se rappeler que KAUFMANN a montré que la dilution de l'héparine dans une solution saline isotonique augmentait son activité anti-coagulante.

Nous signalerons qu'une fois nous avons alterné chez une même malade, les injections I.V. et *intra-artérielles* d'héparine, pour une artérite aiguë, en tant que traitement d'urgence.

Les injections I.V. d'héparine allongent le temps de coagulation. Celui-ci, pour une dose de 100 milligrammes s'élève rapidement à 20 ou 30 minutes. Mais, cette action reste passagère, car l'héparine est éliminée à bref délai par les reins, et neutralisée par une héparinase hépatique. Aussi, les injections doivent-elles être pluri-quotidiennes.

— Les doses d'attaque que nous prescrivons sont à peu près toujours de l'ordre de 400 mmg. par jour, réparties en 8 injections toutes les 3 heures, jour et nuit, ainsi que le préconise FAVRE-GILLY ; et non, de 250 mmg., comme le recommande CRAFOORD. Puis, nous ramenons ces doses à 300 mmg. ou 200 mmg. par jour les jours suivants (50 mmg. toutes les 4 ou 6 heures), selon les résultats des tests de coagulabilité sanguine. En cas d'embol, les doses d'attaque que nous avons prescrites, étaient de l'ordre de 500 à 600 mmg. en moyenne.

Les indications de l'Héparine sont bien connues aujourd'hui. Nous ne les rappellerons pas ici. Nous dirons seulement que nous ne l'avons employée que lorsqu'il s'agissait de thromboses veineuses ou artérielles récentes (phlébite, infarctus du myocarde, amenés à l'hôpital dans les toutes premières heures) ; ou encore, dans embolies cérébrales ou artérielles comme traitement d'urgence. Enfin, dans les cas d'hypercoagulabilité, résistant aux autres anti-coagulants comme « Héparinisation de renfort », selon FAVRE-GILLY.

LE TROMEXANE.

Le dicoumarinylacétate d'éthyle, dont nous avons donné plus haut la formule, fut découvert et synthétisé en 1944 en Tchécoslovaquie par ROSICKY, étudié par PRUSIK et ses assistants, par PETRACEK (1944-1945), par VON KAULLA et PULVER (1948) ; et surtout, en France, par LIAN et ses collaborateurs.

Il fut spécialisé, en Tchécoslovaquie, sous le nom de Pelen-tan ; en Suisse, sous le nom de Tromexan.

Ce corps, voisin du Dicoumarol (isolé par LINK en 1940), est, comme lui, une anti-vitamine K. Il est d'ailleurs doué de propriétés semblables à celles du Dicoumarol.

MEUNIER et MENTZER estiment, en effet, que ces corps s'opposent à l'utilisation de la vitamine K par le foie ; ce qui expliquerait le peu d'efficacité de cette vitamine dans les hémorragies dues aux anti-coagulants de synthèse.

Ainsi, *in vitro*, le tromexane n'empêche pas la coagulation du sang. *In vivo*, il entraîne une réduction du taux de prothrombine et de proconvertine, et un allongement du temps de Quick, en s'opposant à la synthèse de ces deux facteurs de la coagulation.

Contrairement au Dicoumarol, qui agit en provoquant cette baisse du taux de prothrombine, après un temps de latence de 24 à 72 heures, le tromexane permet d'obtenir cette chute du taux de prothrombine en 1 à 2 heures, après l'absorption du remède. Le taux atteint un minimum entre la 12^e et la 24^e heure et remonte ensuite (courbe en forme de V), REINIS et KUBIK.

De même, en ce qui concerne le retour à un taux de sécurité de prothrombine après l'arrêt du traitement, le tromexane présente des avantages certains sur le Dicoumarol. En effet, tandis que ce retour s'effectue en 3 à 8 jours avec le Dicoumarol, 48

heures, après l'arrêt du traitement au tromexane, le retour au taux de sécurité est en général obtenu.

Ces anti-vitamines K, selon certains auteurs, augmenteraient la vitesse de sédimentation (ALLEN-BARKER et WAUGH), ainsi que la fragilité capillaire (CAHEN, et le temps de saignement (WRIGHT et PRANDONI). Mais ils n'ont aucune action sur les plaquettes.

Enfin, signalons qu'ils ont une action vasodilatatrice certaine qui se surajoute très utilement dans bien des cas, à leur action anti-coagulante.

Tous ces corps sont *efficaces par voie buccale*. C'est là une de leurs grandes qualités.

Le tromexane se présente en comprimés de 300 mmg. La dose d'attaque est habituellement fixée à 900 mmg. pour le premier jour, soit 3 comprimés. Mais cette dose ne peut être retenue comme rigoureuse : chez certains malades : 300 à 450 mmg. suffisent, alors que chez d'autres, il faut atteindre 2.000 mmg. ou plus. Beaucoup d'auteurs américains préconisent des doses d'attaque de 1.200 à 1.500 mmg. *Personnellement, nous n'avons pas dépassé les doses de 900 mmg.* Les doses des jours suivants sont données par les résultats des examens de laboratoire. Il ne saurait, en effet, exister de doses standard. C'est ce qu'ont montré les études de J.-B. VANDERVEER, EUNK, BOYER et KELLER (1953), portant sur 116 malades. Ces auteurs établissent nettement que les doses initiales à administrer pour abaisser le taux de prothrombine au chiffre désirable restent très variables d'un malade à l'autre, allant de 900 mmg. à 1.500 mmg., et qu'il en est de même des doses d'entretien qui s'étendent de 238 mmg. à 1.583 mmg.

Le tromexane est un médicament qui est, en général, très bien toléré. Cependant, on a signalé quelques gastralgies, un goût amer persistant, quelques nausées et vomissements.

L'emploi du tromexane dans les embolies et les thromboses se fait de deux façons :

— *Soit après une héparinisation d'attaque* (c'est-à-dire après un traitement anti-coagulant, que l'on pourrait considérer comme traitement d'urgence) ;

— *Soit d'emblée* (dans les thromboses cette fois), surtout lorsque le malade n'est vu que plusieurs jours après la constitution de sa maladie.

*
**

Pour terminer, nous rappellerons les *contre-indications* qui sont :

- L'insuffisance hépatique ou rénale ;
- La présence de lésions ulcéreuses du tube digestif ;
- Les dyscrasies sanguines à tendance hémorragique : le purpura ;
- L'endocardite infectieuse ;
- L'hypertension artérielle sévère ;
- Les opérations récentes sur le système nerveux.

La prudence aussi est de règle dans l'emploi du tromexane pré ou post-opératoire, et en obstétrique, surtout pendant la grossesse.

LA PINDIONE.

Découverte en France en 1947 par MEUNIER, MENTZER et MOLHO, le phenyl-indane-dione n'a pas la même structure chimique que le tromexane et les corps dérivés de la Coumarine. Elle-même n'en dérive pas d'ailleurs.

Son action porte, cependant, comme pour eux, sur la synthèse de la prothrombine. Les travaux de JACQUES, de BLAUSTEIN, de PRESTONG et de TOWSEND, et ceux de FAVRE-GILLY et ses collaborateurs, ont mis en valeur ses qualités qui en font un anti-coagulant assez comparable au tromexane.

Ses délais d'action sont les mêmes que ceux du tromexane, soit de 12 à 36 heures pour l'abaissement maximum du taux de prothrombine, et de 48 heures à 120 heures pour le retour à la normale.

A dose égale, la Pindione semble plus active que le Dicoumarinyl acétate d'éthyle. Pour un effet égal, il suffit, en effet, d'une dose deux fois moindre de Pindione.

Elle est présentée en comprimés de 50 mmg. La dose d'attaque du premier jour étant de l'ordre de 100 à 200 mmg. (2 à 4 comprimés). Il s'agit, bien sûr, d'une dose moyenne ; car, comme pour le tromexane, cette dose ne saurait être standard, dépendant avant tout de chaque sujet. Il en va de même des doses d'entretien qui, elles aussi, seront réglées par le labora-

toire. Cependant, on peut les situer, pour la plupart des malades, entre 50 et 100 mmg. (1 à 2 comprimés), soit une dose moyenne 6 fois moindre que la dose d'entretien au tromexane.

Les indications et contre-indications sont les mêmes que celles du Dicoumarinylacétate d'éthyle : « les résultats cliniques et les risques hémorragiques sont également en tous points comparables à ceux observés avec le tromexane » (FAVRE-GILLY).

Cependant, la tolérance digestive de la Pindione serait meilleure que celle du tromexane. Mais il reste un inconvénient important de la Pindione : celui de colorer en rouge les urines, ce qui peut faire méconnaître une hématurie débutante, ou, aussi bien, obnubiler sur ce risque le malade.

*
**

Surveillance du traitement.

Le danger de la thérapeutique anti-coagulante, et particulièrement des dérivés de la coumarine, réside essentiellement dans les hémorragies. Notre propos n'est pas d'en faire état maintenant puisque nous consacrerons, plus loin, tout un chapitre à leur sujet. Néanmoins, il nous paraît essentiel dès maintenant, de rappeler comment doit être surveillé un traitement aux anti-coagulants. En d'autres termes : comment connaître les doses efficaces d'anti-coagulants ? quand doit-on se décider à interrompre le traitement ? et comment procède-t-on à cette interruption ?

Nous indiquerons ici les différents tests proposés, en insistant surtout sur ceux que nous avons utilisés.

LE TAUX DE PROTHROMBINE.

On peut surveiller une thérapeutique anti-coagulante par des dosages répétés de prothrombine. C'est ce dosage qui a été préconisé dès l'utilisation de cette nouvelle thérapeutique. C'est encore lui qui est le plus souvent effectué de nos jours. La méthode la plus employée pour faire ce dosage est, sans conteste, celle de Quick. C'est d'ailleurs par cette mesure du temps de Quick, permettant de connaître le taux de prothrombine du

malade, que nous avons contrôlé la coagulabilité de tous les malades que nous présentons aujourd'hui.

Il est généralement admis qu'un taux de prothrombine (T. P.) de 20 à 30 % suffit à empêcher l'extension des thromboses, tout en limitant les risques d'hémorragies. Le but de la médication anti-coagulante sera donc de permettre d'atteindre ce taux, sans le dépasser ; mais sans obtenir des taux voisinant 10 % qui sont considérés comme proches des complications hémorragiques.

Mais on n'a pas manqué, non plus, de faire des reproches à cette recherche du taux de prothrombine pour connaître l'état de coagulabilité du sang.

Certains auteurs, en effet, montrèrent qu'ils avaient eu des accidents hémorragiques, tout en ayant maintenu leurs malades au voisinage de ce taux de sécurité de 20 à 30 % (de Takats) ; et d'autres, montrèrent que nombreux étaient les malades qui, tout en étant à la limite du taux de sécurité, faisaient néanmoins des thromboses (WRIGHT, MARPLE et BECK). BRUZELIUS, enfin, constate que chez des malades présentant des hémorragies, il n'y a aucun rapport logique entre le taux de prothrombine et l'apparition de ces hémorragies.

Il est, en effet, logique de penser que, si les dérivés de la coumarine agissent bien sur la prothrombine, celle-ci ne reste cependant pas le seul facteur qui agisse dans la coagulation du sang. En conséquence, un malade donné pourra bien avoir une hypoprothrombinémie prononcée, sans toutefois être *réellement hypocoagulable*. Inversement d'ailleurs, à une hypoprothrombinémie assez faible, peut correspondre une tendance très hypocoagulable. Ainsi que l'ont fait remarquer SOULIER et LE BOLLOCH : « Avant tout traitement, le sang d'un malade peut avoir une coagulabilité augmentée, diminuée ou normale. Le retentissement d'une hypoprothrombinémie à 30 % sur la coagulabilité ne sera pas la même dans ces différentes éventualités. S'il existe une hypocoagulabilité préalable, ce taux sera dangereux, il exposera à des hémorragies. En cas d'hypercoagulabilité préalable, un taux de 30 % ne suffira pas à empêcher l'extension d'une thrombose ».

Aussi, a-t-on essayé d'employer différents tests de coagulabilité sanguine : temps de coagulation classique en tubes ou sur lames, le temps de coagulation du plasma oxalaté ou citraté

recalcifié (temps de Howel). FAVRE-GILLY et ses collaborateurs ont proposé, en 1951, un autre test d'hypercoagulabilité, basé sur l'hyperfibrinémie au cours des thromboses veineuses traitées aux anti-coagulants.

L'avantage de ce test est que sa technique en est très simple. Il suffit de doser le fibrinogène par la méthode pondérale de Gram. Il y a hyperfibrinémie dès qu'il y a plus de 5 grammes de fibrinogène.

Si les auteurs reconnaissent, que l'hyperfibrinémie peut manquer dans des cas de thromboses aiguës, et peut se voir, cependant, dans de nombreux états où ne se déclenche aucune thrombose, ils pensent que cette même critique est valable pour tous les autres tests d'hypercoagulabilité. A leur avis, c'est surtout *la courbe de la fibrinémie, au cours du traitement anti-coagulant*, qui a une valeur pronostique. En effet, selon eux, les thromboses, sans hyperfibrinémie évolueraient plus favorablement. Ce seraient, par contre, les formes hyperfibrinémiques qui seraient les plus prolongées.

Ces mêmes auteurs admettent, toutefois, que l'hyperfibrinémie ne saurait représenter toutes les catégories d'hypercoagulabilité sanguine. Ils envisagent donc une combinaison, des tests de tolérance à l'héparine in vitro et des dosages de fibrine, pour mieux suivre la coagulabilité globale d'un sujet soumis aux anti-coagulants.

FAVRE-GILLY conseille de n'interrompre le traitement anti-coagulant des thromboses veineuses que lorsque le taux de fibrine est redevenu normal. Cela implique, le plus souvent, de poursuivre ce traitement plusieurs jours après la défervescence thermique.

LENÈGRE et BEAUMONT, de leur côté, ont étudié la fibrinémie au cours de l'infarctus du myocarde. Ils ont constaté, qu'au cours des thromboses artérielles et surtout dans les thromboses coronariennes, il existait presque constamment une hyperfibrinémie débutant dès la 24^e heures, atteignant son maximum vers le 5^e jour (jusqu'à 10 gr. pour 1.000) et revenant à la normale vers le 30^e jour. Il y aurait, aussi, presque toujours une certaine quantité de fibrine B, normalement non présente dans le sang. Pour ces auteurs, la courbe d'hyperfibrinémie est constante et n'est pas modifiée par le traitement anti-coagulant. *Elle n'a qu'une valeur pronostique.* Ils proposent de suivre la coagulabilité du

malade traité aux anti-coagulants par le taux de prothrombine et le *test de tolérance à l'héparine in vitro*.

Personnellement, nous n'avons pas fait cette recherche de la fibrinémie. Nous avons, par contre, *systématiquement pratiqué* le test de tolérance à l'héparine *in vitro*.

TEST DE TOLÉRANCE A L'HÉPARINE IN VITRO.

Ce test a été décrit en 1944 par deux Canadiens, WAUGH et RUDDICK. Il a été modifié et préconisé par SOUTIER et LE BOLLOCH.

Nous avons depuis 1952 fait pratiquer systématiquement, chez tous nos malades soumis aux anti-coagulants, un dosage de prothrombine et un test de tolérance à l'héparine *in vitro* (T.H.) selon les données de SOUTIER et de LE BOLLOCH. C'est la raison pour laquelle nous ne présentons aujourd'hui qu'un nombre restreint d'observations de malades soumis aux anti-coagulants, car nous n'avons retenu que ceux qui ont été soignés dans le Service depuis que nous utilisons ce double contrôle. Ces deux tests ont été pratiqués chez nos malades au moins deux fois par semaine, pendant toute la durée de leur traitement. La méthode employée par le Service de la Pharmacie de l'Hôpital Bellevue, pour l'exécution du test de tolérance à l'héparine, est celle de SOUTIER lui-même. Nous tenons à remercier ici, Monsieur ETIÉVANT, pharmacien des Hôpitaux de Saint-Etienne, pour l'amabilité avec laquelle il nous a toujours accueilli ; et pour la grande minutie dont il a constamment entouré les délicates manipulations de cet examen de laboratoire. Nous savions que nous pouvions toujours faire le plus grand cas des résultats qu'il nous communiquait.

Ce test, pratiqué sur le même plasma oxalaté que pour le dosage de Prothrombine (SOUTIER), consiste à mesurer le temps de coagulation de 0,5 cc. de plasma oxalaté et recalcifié en présence d'héparine.

La méthode utilise 4 tubes :

Le 1^{er} tube est un témoin. Il ne contient pas d'héparine. C'est un temps de Howel simple.

— Le 2^e tube contient 3/10 d'unité d'héparine.

— Le 3^e tube contient 7/10 d'unité d'héparine.

— Le 4^e tube contient 1 unité d'héparine.

C'est le temps de coagulation du 4^e tube qui est le plus long, et donne les indications les plus précises. C'est toujours celui que nous donne le laboratoire qui ne se sert des 2^e et 3^e tubes que comme vérification du 4^e ; surtout dans les cas d'hypocoagulabilité marquée.

Pour se mettre à l'abri des variations fréquentes des réactifs (l'héparine diluée étant instable, même conservée à 4° C.), il faut obligatoirement *tester en même temps un sang normal*, auquel on se réfère pour apprécier les résultats. En outre, l'objectif n'est pas tant d'obtenir une unité d'héparine, dans le tube n° 4, qu'un temps de coagulation *pour un témoin* qui doit être compris *entre 8 et 12 minutes*. Au besoin, les dilutions d'héparine seront ajustées dans ce but.

La réponse du laboratoire est donc faite de deux chiffres en rapport l'un sur l'autre. Le premier chiffre étant celui du sang du malade dans le 4^e tube, le second celui du témoin. T.H. : 16/8, indique, par exemple, que le malade a un temps de coagulation double de celui du témoin.

Selon SOULIER et LE BOLLOCH, dont nous avons constamment suivi les indications, il importe avant tout de connaître ce qu'ils appellent « *le taux de prothrombine efficace* ». Ce taux de prothrombine pour chaque malade, est, selon ces auteurs, « celui qui donne un temps de tolérance à l'héparine double de celui du témoin ».

SOULIER et LE BOLLOCH ont, en effet, montré qu'il ne suffisait pas d'obtenir un T.P. entre 20 % et 30 %, au cours du traitement anti-coagulant, mais, qu'il fallait un T.P. correspondant à une hypocoagulabilité totale, efficace et sans danger. Pour ces auteurs, répétons-le, cette hypocoagulabilité n'existe que pour un T.P. en rapport avec un T.H. où le temps de coagulation du malade est le double de celui du témoin.

Ainsi un T.P. à 20 % n'est un taux de prothrombine efficace que s'il correspond à un T.H. à 16/8, par exemple, ou dans ce même rapport. Un malade peut avoir un T.P. inférieur à 20 %, si son T.H. est à 13/10, par exemple (ou dans ce même rapport là) *il doit être considéré comme hypercoagulable*. A l'inverse, un malade ayant un T.P. à 30 %, ou plus élevé encore, pour un T.H. à 20/10 (ou dans ce rapport là), est sûrement hypocoagulable.

Cette notion est très importante. Elle permet de comprendre

que, si l'on se rapporte à la connaissance du seul taux de prothrombine, tel malade serait taxé d'hypocoagulabilité, tout en étant hypercoagulable, et réciproquement. Bien plus, ces *hypo ou hypercoagulabilités, qui sont en quelque sorte « masquées »*, doivent être recherchées, non seulement au cours du traitement par les anti-coagulants, mais aussi avant tout commencement de thérapeutique anti-coagulante. Cette recherche se fait de la même façon, par un test de tolérance à l'héparine in vitro, et par un taux de prothrombine en confrontant les deux résultats.

Pour conduire le traitement d'attaque, il faudra donc :

- Faire d'abord un test de tolérance à l'héparine in vitro et un taux de prothrombine, avant tout traitement. On augmentera ou réduira les doses standard (900 mmg. de D.A.E., ou 100 à 200 mmg. de Pindione), selon qu'il existe une hypercoagulabilité plus ou moins marquée. Disons tout de suite que nous n'avons presque jamais eu l'occasion d'augmenter ces doses d'attaque, n'ayant que peu souvent rencontré des hypercoagulabilités importantes.

- Puis, pratiquer tous les deux jours, selon SOULIER (nous n'avons pu le faire que tous les 3 jours), un dosage de prothrombine et une tolérance à l'héparine jusqu'à l'obtention de « *l'hypocoagulabilité de sécurité* », c'est-à-dire « *du taux de prothrombine efficace* ». Il ne reste plus qu'à maintenir ce taux par les doses appropriées.

En cas d'hypercoagulabilité persistante, décelée par le test de tolérance à l'héparine, il faut augmenter les doses jusqu'à l'obtention du taux de prothrombine efficace.

Toutefois SOULIER conseille, lorsque le taux efficace de prothrombine est inférieur à 10 %, d'abandonner les dérivés de la coumarine au profit de l'héparine.

Pour la période du traitement d'entretien :

Il faut tenter de maintenir ce même taux de prothrombine efficace au moyen de petites doses, administrées en plusieurs prises quotidiennes. Ces doses varient selon chaque malade. Elles oscillent entre 350 à 400 mmg. de D.A.E. et 50 à 100 mmg. de Pindione. Pour ce faire, on pratique des dosages de prothrombine tous les 2 jours et un test de tolérance à l'héparine une fois par semaine, selon SOULIER et LE BOLLOCH. Quant

à nous, nous avons fait faire *ces deux tests*, régulièrement, 2 fois par semaine, au moins.

— Il faut aussi que ce traitement soit *continu et jamais arrêté brusquement*. On diminuera progressivement les doses des anti-coagulants.

— *La répétition des tests de laboratoire est essentielle*, car il est bien évident que « le taux de prothrombine efficace peut varier, au cours du traitement d'entretien, si les autres facteurs de coagulation se modifient » (SOULIER, LE BOLLOCH).

Ainsi donc, nous pensons, par l'utilisation conjuguée du taux de prothrombine et du test de tolérance à l'héparine, avoir conduit nos traitements anti-coagulants, en faisant courir le moins de risques possibles à nos malades.

Cependant, nous reconnaissons qu'il s'agit ici de phénomènes biologiques, soumis à beaucoup d'impondérables. Aussi, quelle que soit la valeur du test de tolérance à l'héparine, il ne laisse malheureusement pas d'être parfois sujet à critique. Éliminons même les nombreuses causes d'erreur inhérentes à toutes les manipulations nécessaires (ne seraient-ce que celles dues à la prise de sang, que nous avons toujours fait pratiquer sur une seringue stérilisée au poupinel, et non bouillie, pour éviter les dépôts calcaires), il reste néanmoins une cause d'erreur importante : celle résidant dans le témoin. Comment être certain que le sujet choisi ait une coagulation rigoureusement normale le jour où l'on utilise le sang ?

Tout en pensant que ces tests sont *à l'heure présente absolument nécessaires, et d'une grande utilité*, cela nous permettra de faire nôtres les conclusions de LENÈGRE et BEAUMONT qui souhaitent que soit trouvée une recherche technique *plus simple et plus fidèle que le test de tolérance à l'héparine in vitro pour juger de la coagulabilité sanguine*.

NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 : *Infarctus du myocarde.*

M. A.... J..., 65 ans.

Antécédents : Crise angineuse d'effort une fois par semaine depuis l'âge de 55 ans.

Le 23 sept 1953 : à l'occasion d'un travail prolongé, douleur rétrosternale très violente. Cette douleur irradie dans le bras et l'avant-bras gauche et s'accompagne de vomissements. Elle est suivie de sensation d'oppression dans la région œsophagienne. Diarrhée ; douleur rétrosternale persistante. Température à 38°. T.A. : 9.

Le 26 sept. : Hospitalisation.

Albumine : + ; Tests hépatiques : négatifs ; E.C.G. : Infarctus septal ; Images de nécrose dans les quatre premières dérivations précordiales.

Traitement : Tromexane (3 comprimés ; 2 C ; 1,5 C.).

Le 12-10-53 : T.P. : 25 %. T. H. : 17/10.

Le 29-10, hypercoagulabilité. T.P. : 100 % ; T.H. : 12/12. Dans la nuit, douleurs thoraciques hautes. Un nouvel E.C.G. est pratiqué, il montre les mêmes lésions que le premier. On donne 2 comprimés et 1,5 C. alternativement chaque jour ; l'hypocoagulabilité est parfaite pendant tout le mois de novembre.

Le 1-12-53, les tests de laboratoires montrent brusquement, sans qu'on ait rien changé aux doses de Tromexane, une hypercoagulabilité. Depuis 48 heures, nouvelles douleurs thoraciques continues. Le malade redevient hypocoagulable après une nouvelle augmentation des doses (2 C tous les jours). Cette hypocoagulabilité persiste ; on ne note plus d'accidents.

Le 16 janv. 54, le malade quitte le service.

OBSERVATION N° 2 : *Infarctus myocardique antérieur.*

M. B... A..., 54 ans.

Antécédents :

— Depuis un an, syndrome angineux typique, n'apparaissant qu'à l'effort.

Le 5-4-54, en pleine nuit, douleur constrictive précordiale d'une durée d'une demi-heure.

Le 5-4-54 : Hospitalisation.

Pas d'albumine: Tests hépatiques négatifs: Température : 38°1. V.S. : 20 % ; T.A. : 18/10.

L'examen est négatif. L'E.C.G. révèle un Infarctus antérieur, avec onde Q importante en D.I. et V.L.

Traitement : Dès ce jour, le malade est mis à la médication anti-coagulante, aux doses habituelles. Mais, devant une hypocoagulabilité qui tarde à se manifester, le malade qui était jusque-là à 1,5 C. de Tromexane, est mis à 2 comprimés par jour, le 20-4-54.

Le 23-4-54, le T.P. est à 10 % et le T.H. de 27/10. Par une erreur de transmission de notre prescription, le malade est laissé à 2 C. par jour.

Le 26-4-54, alors que le T.P. est à 5 % et le T.H. à +30, apparaît, au lieu même d'une injection intra-musculaire, une tuméfaction de la racine de la cuisse G. Bientôt, apparaît un *très volumineux hématome* de tout le M.I.G. Une numération pratiquée révèle une anémie importante à 1.500.000 G.R. Immédiatement, on suspend le Tromexane, et on fait une transfusion associée au traitement vitaminique K. L'hématome se résorbe lentement. Devant les signes neurologiques que présente le M.I.G., on fait pratiquer l'électrothérapie. Néanmoins, le malade garde une hypoesthésie de la loge antéro-externe de la jambe, et une anesthésie totale du pied G. Trois mois après cet accident, il gardera les mêmes signes à son M.I.G.

Mais le 4-6-54, le malade, qui n'a pas reçu de Tromexane depuis plus d'un mois, fait dans la nuit un *Infarctus pulmonaire droit*. Il est hypercoagulable. T.P. : 100 % et T.H. : 12/11. On ne remet pas en route la médication anti-coagulante. Rien de nouveau du côté du cœur.

Le 4-9-54, le malade quitte le service. Il garde cependant des séquelles de son hématome du M.I.G., surtout au pied gauche.

OBSERVATION N° 3 : Infarctus myocardique postérieur.

M. C... H..., 53 ans.

Antécédents : Pas d'antécédents notables. Le malade a habituellement une T.A. à 16.

Le 8-1-52, douleurs angineuses très violentes, suivies d'une température à 38°5 et 39°, et nécessitant l'arrêt du travail.

Le 28-1-52, amélioration de l'état général, le malade reprend son travail. Nouvelle poussée douloureuse ce jour même, avec température, vomissements, vertiges et lipothymie.

Le 2-2-52 : Hospitalisation.

Albumine : +. Tests hépatiques : négatifs. V.S. : 35 %.
Température : 37°. T.A. : 7/4.

A l'examen, pas de signes cliniques à l'auscultation.

E.C.G. : Infarctus postérieur.

Le 4-2-52 : nouvelle poussée thermique, entre 38°5 et 39° qui dure 3 jours. Hypercoagulabilité. T.P. : 100 % ; T.H. : 13/9.

Traitement : Tromexane.

Très vite, le malade devient hypocoagulable et le demeure. La température tombe : la T.A. est à 10/7. Le 20-3-52, légère hémorragie intestinale, et cependant, les tests montrent une hypercoagulabilité (T.P. : 100 % ; T.H. : 15/11). Le soir même, le malade meurt subitement en état syncopal.

Autopsie : Infarctus de la paroi postérieure du V.G. empiétant sur la paroi interventriculaire. Rien d'anormal sur les viscères intestinaux ; notamment pas de signe d'hémorragie.

OBSERVATION N° 4 : *Infarctus myocardique postéro-latéral.*

M. C... C..., 62 ans.

Antécédents : Depuis 3 mois, souffre de constriction thoracique à l'effort, angoisse, sensation de mort imminente, sueurs, irradiation de la douleur dans le bras gauche. Ces crises durent une demi-heure environ, et se terminent par des éructations.

Le 14-2-54 : Le malade fait une crise très longue, débutant à 16 heures, se terminant à 24 heures. Elle était apparue après un effort et fut suivie de vomissements.

Le 15-2-54 : Hospitalisation.

Albumine : +. Tests hépatiques : négatifs. V.S. : 60 %.

Température : entre 38°5 et 39°. T.A. 14/8.

A l'examen : les bruits du cœur sont sourds ; E.C.G. : images d'infarctus postérieur.

Avant tout traitement, les tests de laboratoires montrent une hypocoagulabilité donnée par un T.P. à 48 % et un T.H. à 15/10.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles.

Le 22-2-54 : tout en étant hypocoagulable, le malade ressent quelques douleurs dans la nuit.

Le 28-2-54 : décès brutal, sans agitation.

OBSERVATION N° 5 : *Infarctus antérieur du myocarde.*

M. D... F..., 49 ans.

Antécédents : Pleurésie à 10 ans.

Première crise d'angor en 1949, puis plus rien jusqu'en juillet 1953. Depuis cette date, une fois par semaine, douleurs fugaces à l'effort, mais qui n'obligent pas le malade à s'arrêter.

11-12-53 : brusques douleurs violentes rétrosternales, irradiées au M.S.G. Sensation de serrement à la gorge, le malade est « comme cloué sur place ». La Trinitrine calme un moment cette douleur : mais un quart d'heure après, celle-ci réapparaît, plus intense encore et dure 4 heures. Traitement par le Tromexane : 2 C. Apparition de rectorragies qui amènent à baisser les doses à 1/2 C.

Le 29-12-53, en plein traitement, nouvel épisode douloureux tout aussi intense. Le lendemain, vomissements et température à 38°.

Le 4-1-54 : hospitalisation.

Albumine : 0. Tests hépatiques : +. V.S. 35 %.

Température : 38°1. T.A. : 12/7.

A l'examen, le malade dit ne plus souffrir : d'ailleurs l'examen est négatif. E.C.G. : Infarctus antérieur dans les précordiales.

Traitement : Tromexane (on ne donne que 2 C.). Le malade fait une rectorragie, son T.P. est à 20 %, son T.H. à 22/12. On arrête pendant 5 jours le Tromexane. On reprend cette médication avec 1 C. par jour. Le malade va bien, mais il est hypercoagulable. On augmente les doses, il devient hypocoagulable et se lève. Nouvel E.C.G. : inchangé.

Le 18-3-54 : T.P., 5 % ; T.H., +30. Apparition d'une épistaxis. Arrêt de tout traitement. Le 20-3-54, il quitte le service.

OBSERVATION N° 6 : *Infarctus antéro-latéral étendu.*

M. M... C..., 65 ans. Cultivateur.

Antécédents :

— Crise de R.A.A. à 20 ans, nouvelle crise de R.A.A. à 34 ans.

— Bronchite chronique depuis l'âge de 30 ans.

Depuis 10 jours, le malade se plaint de douleurs naissant au creux épigastrique, remontant dans le thorax et irradiant aux mâchoires et aux bras. Ces crises se renouvellent tous les jours.

Le 11-3-54 : A 21 h., crise aiguë beaucoup plus violente que les précédentes et qui dure toute la nuit, malgré la morphine.

Le 12-3-54 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 35 % ;

Température : 38°8 ; T.A. : 17/10.

A l'examen : les bruits du cœur sont lointains, mais bien frappés ; pas de souffle. E.C.G. : infarctus antéro-latéral étendu, avec images de nécrose, de lésion et d'ischémie, de V 2 à V 5 compris.

Traitement. — Le 16-3 : Tromexane (3 C, 2 C et 1,5 C).

Le malade devient rapidement hypocoagulable, la température tombe en 5 à 6 jours. Son état s'améliore nettement, il quitte le service le 27-4-54.

OBSERVATION N° 7 : *Infarctus postérieur.*

M. G... G..., 66 ans. Verrier.

Pas d'antécédents angineux.

Le 3-5-53 : Douleur violente rétro-sternale, irradiant au dos et au bras gauche. Sensation de crispation et de broiement dans la région précordiale. Cette douleur est apparue brusquement, est atroce, angoissante, dure 3 heures, mais est finalement calmée par la morphine. Le malade n'a pas de vomissements. Sa température est à 38° le lendemain matin.

Le 6-5-53 : Hospitalisation.

Albumine : 0 ; Tests Hépatiques : négatifs ; V.S. : 20 %.

Température 38°2. T.A. : 20/10.

A l'examen les bruits du cœur sont sourds. Quelques râles de bronchite dans le champ pulmonaire droit. Le reste de l'examen clinique est négatif. E.C.G. : Infarctus postérieur, avec images de nécrose en D2, D3, V.F.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles. L'hypocoagulabilité est définitivement obtenue le 26-5. T.P. : 20 % ; T.H. : 16/8.

Le malade va très bien, tout rentre rapidement dans l'ordre. Un nouvel E.C.G. est pratiqué. Celui-ci montre des images encore plus nettes. Le 11-7, le malade quitte le service.

OBSERVATION N° 8 : *Infarctus myocardique.*

M. G..., 55 ans, Mineur.

Antécédents : Phlébite en sept. 1950 ; guérison par l'Acavyl.

Le 14-5-53 : Algie précordiale brutale, continue, sans intermittence ni accalmie, avec irradiation aux mâchoires. T.A. : 9. Au 3^e jour, la température s'élève à 39° et s'accompagne de dyspnée continue sans expectoration, sans point de côté.

Le 19-5-53 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Tests Hépatiques négatifs ; V.S. : 50 %.

Température : 38°2 ; T.A. : 13/7.

A l'examen le malade est dyspnéique, se tenant assis, accusant une douleur très violente dans le thorax, exarcerbée au moindre mouvement. Les bruits du cœur sont bien frappés, pas de souffle. E.C.G. : Onde T faiblement positive en D.S. et D.U.M. Pas d'autres signes électriques.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles, malgré une hypercoagulabilité avant toute thérapeutique. Le 26/5 : T.P., 32 % et T.H., 12/8. L'hypocoagulabilité vraie n'est pas obtenue. Cette dernière n'apparaît qu'au bout d'un mois de Tromexane.

Le 10-6 : véritable hypercoagulabilité : T.P., 50 % ; T.H., 9/8.

A cette date, le malade, qui allait bien jusque-là, éprouve de nouvelles douleurs. Cependant tout rentre dans l'ordre et le malade quitte l'hôpital le 20-7-53.

OBSERVATION N° 9 : *Infarctus myocardique avec douleur angineuse persistante.*

M. M... B..., 58 ans.

Antécédents : Depuis le mois de juillet 1953, apparition de précordialgies qui se prolongent plusieurs heures et se déclanchent à l'effort.

Le 17-10-53 : le malade se sent plus fatigué et ses douleurs sont plus fortes. Cependant, il peut se rendre à son travail.

Le 19-10-53, à 7 h. du matin, vive douleur thoracique, constrictive avec sensation d'étouffement. Irradiation de l'algie à la mâchoire et le long du bras gauche. Nausées, coliques abdominales, mais pas de vomissement. Cette douleur se prolonge plusieurs heures.

Le 19-10-53 : Hospitalisation.

Albumine : 0 ; Tests Hépatiques : Négatifs ; V.S. : 10 %.

Pas de température ; T.A. 19,5/10.

A l'examen : Cyanose du visage : céphalées intenses ; les douleurs, pour être moins violentes, n'en existent pas moins. Le cœur est régulier. Tout le reste de l'examen est négatif. E.C.G. : Signes de B.B.D., type Wilson, avec déviation axiale gauche d'un cœur horizontal. T3 est négative et T est isoélectrique en V.F.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles jusqu'au 2-2-54. A cette date, on passe à la Pindione devant l'hypercoagulabilité persistante. On reprend le Tromexane le 2-4-54. En effet, la Pindione n'avait pas amené de changement à cet état réfractaire.

Malgré des doses de 2,5 C et 2 C de tromexane par jour, on n'obtient pas une hypocoagulabilité franche. A plusieurs reprises même, l'hypercoagulabilité est manifeste. Le 19-11 : T.P., 35 % ; T.H., 8/9. Le 7-12 : T.P., 100 % et T.H., 8/10. Le 18-1-54 : T.P., 100 % et T.H., 9/10. Le 2-2-54 : T.P., 100 % et T.H., 13/10. Le 30-3 enfin : T.P., 100 % et T.H., 10/10. A chaque fois, le malade dit ressentir de nouvelles algies précordiales. Entre ces phases d'hypercoagulabilité, une hypocoagulabilité plus ou moins nette s'établit : jamais le malade n'accuse de douleur quand il est dans ces phases d'hypocoagulabilité relative.

Le 26-5-54, il quitte cependant le service. Son état s'est bien amélioré ; il n'a pas refait de scènes douloureuses depuis 2 mois.

OBSERVATION N° 10 : *Infarctus antéro-latéral étendu.*

M. M... J..., 51 ans.

Antécédents : Pas de signes d'angor antérieurement au 27-11-53.

A cette date, douleur rétro-sternale atroce, irradiée dans le bras et l'avant-bras G. Vomissements. Température 39°2. La T.A. qui était à 12 est à 10.

Le 30-11-53 : Hospitalisation.

Albumine + ; Tests Hépatiques négatifs ; V.S. 55 %.

Température 38°4 ; T.A. 9,5/7.

A l'examen : pas de frottement péricardique, le reste de l'examen est négatif.

E.C.G. : Infarctus antérieur, avec image localisée en précordiale, en V3 et V4. Ces images sont retrouvées en VL et DI avec ischiémie, lésion et nécrose. Onde de Pardee en V4.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles. Le 7-12-53, on obtient l'hypocoagulabilité : T.P., 50 % et T.H., 15/10. Cette hypocoagulabilité est durable ; le malade va bien. Un nouvel E.C.G. pratiqué le 22-12-53 montre une grosse amélioration des signes électriques : l'albumine disparaît, la V.S. est à 25 %. Le malade quitte le service le 21-1-54 ; il n'avait refait aucun malaise.

Il est revu à la consultation le 23-3-54. Pas de nouvelles douleurs.

OBSERVATION N° 11 : *Infarctus myocardique.*

M. V.C., 74 ans.

Antécédents : Depuis 8 ans, douleurs thoraciques constrictives, angoissantes, irradiées au bras G., se répétant par crises durant 10 à 20 minutes chacune. La Trinitrine arrive difficilement à les calmer. Elles n'apparaissent qu'à l'effort.

Le 18-1-54, ces douleurs changent de caractère, sont très violentes, se manifestent au repos et s'accompagnent de nausées, sans température.

Le 28-2-54 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Tests Hépatiques négatifs ; V.S. : 50 %.

Température : 38°7 ; T.A. : 12/6 (elle était à 22/12 il y a 3 semaines).

A l'examen on ne trouve rien au cœur. Le malade accuse seulement des douleurs précordiales.

E.C.G. : Onde Q, en D.I. et V.L., avec Onde T iso-électrique ou faiblement négatives. Grosse dénivellation de S.T., avec onde T pointue, faisant penser à une image sous-endocardique. T négatif en V5 et V6.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles ; puis à 1,5 comprimé pendant 2 mois. Le 4-3-54, Hypocoagulabilité avec un T.P. à 47 % et un T.H. à 20/8,5.

Le 16-3-54, le malade, qui allait bien jusque là, fait, à l'occasion d'un effort de défécation, une scène douloureuse très vive, d'une durée d'une demi-heure. Ce même jour, l'hypocoagulabilité fait place à une hypercoagulabilité : T.P. 100 % ; T.H. 10/11.

Le 16-5-54 : arrêt du traitement. Amélioration de l'E.C.G.
Départ le 20-5-54.

OBSERVATION N° 12 : *Infarctus du myocarde.*

M. Ch... M..., Nord-Africain de 44 ans.

Antécédents : Très bonne santé habituelle.

Le 20-10-53 : Alors qu'il voyage dans un car, le malade ressent une violente douleur constrictive de la région thoracique avec irradiation dans les deux bras. Cette crise cède rapidement. Depuis cette première scène, pas de nouvelle crise douloureuse.

Le 4-2-54 : Malaise thoracique avec sensation de serrement et de piquûre au niveau du cœur. Pas de température.

Le 17-2-54 : Violente douleur thoracique, en plein milieu de la nuit. Cette douleur est constrictive et angoissante. Elle s'irradie aux bras et dans les mâchoires. Polypnée et vomissements répétés.

Le 19-2-54 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 25 %.

Température : 37°9 ; T.A. : 13/7.

A l'examen : aucun signe à l'auscultation cardiaque. L'ensemble de l'examen clinique est négatif.

E.C.G. : Signes formels d'infarctus dans toutes les dérivations précordiales, avec association de nécrose et d'ischémie de V1 à V5.

Traitement : Le malade hypercoagulable avant tout traitement (T.P. : 100 % et T.H. : 13/8, le 20-2-54) est mis au Tromexane aux doses classiques. Pendant un mois, il présente une hypercoagulabilité rebelle et ne cesse de se plaindre de douleurs comparables à celles qui ont motivé son entrée dans le service.

Le 20-30-54 : on décide d'abandonner le Tromexane pour la Pindione. Le 23-3-54 : le malade est pour la première fois hypocoagulable, avec un T.P. à 16 % et un T.H. à 21/8. Mais cet état ne dure pas, et de nouveau, l'hypercoagulabilité s'installe avec des crises douloureuses concomitantes. Le 9-4-54 : on pratique alors l'Héparinisation de renfort. On donne, en effet, au malade des doses de 400 mmg. d'Héparine le premier jour : une dose semblable le lendemain : puis on passe à 200 mmg. par jour pendant 2 jours. Devant l'impossibilité à obtenir, pour autant, une hypocoagulabilité quelconque, on reprend les doses de 400 mmg. d'Héparine, par jour, pendant 4 jours ; puis, on associe cette thérapeutique au tromexane (1,5 C par jour) et cela pendant 3 semaines.

Le 24-5-54 : On arrête l'Héparine et on donne 2 Comprimés de tromexane par jour. Après quelques jours, on obtient une certaine hypocoagulabilité, et on diminue ou augmente le nombre de comprimés en fonction des résultats de laboratoire. Le traitement anticoagulant est poursuivi jusqu'au 10-9-54.

Le malade, qui va beaucoup mieux depuis le mois de juillet, a aussi de grosses améliorations de ses signes électriques.

Le 20-8-54, il quitte le service.

OBSERVATION N° 13 : *Infarctus postérieur.*

M^{me} A... B... 54 ans.

Antécédents : Crise de palpitations le 2-8-53. Cœur à 200. Stoppage net de la crise par un vomissement avec effort. Dans les jours qui suivent, la température est nettement subfébrile.

Le 17-10-53 : Nouveau malaise avec palpitation. La durée de cette nouvelle crise est de 18 jours. Cette fois encore, ce sont les vomissements qui amènent la cédation de la crise.

Le 27-10-53 : Violente douleur dans la poitrine, d'une durée de 2 heures.

Le 21-11-53 : La malade qui n'est toujours pas remise, entre dans le service.

Albumine : 0 ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 35 %.
Température : 37°8 ; T.A. 13/7.

L'examen est entièrement négatif. Notamment, on trouve un cœur régulier à 64.

E.C.G. : Triphasisme très prononcé en D2, avec onde Q profonde. En D3 et V.F. image évoquant l'idée d'un Q.S. infarctoïde.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles. Pendant un mois, la malade est hypercoagulable. L'hypocoagulabilité est obtenue pour la première fois le 18-12-53 avec un T.P. à 20 % et un T.H. : 17/12. Cette hypocoagulabilité se maintient. La malade ne refait aucune nouvelle douleur, ni aucun accès de palpitation.

Le 12-1-54 : Elle quitte le service. Son état est très satisfaisant.

OBSERVATION N° 14 : *Infarctus myocardique.*

M^{me} B... M..., 76 ans.

Antécédents : Deux mois avant son entrée, indigestion avec vomissements. Depuis : essoufflement.

Le 15-3-54 : Hospitalisation.

Albumine + ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 40 %.
Température : 37°5 ; T.A. : 18/10.

A l'examen : Le cœur est régulier, avec un rythme un peu circulaire ; pas de souffle.

E.C.G. : Déviation axiale G. avec une onde S en V6, donnant à penser à une hypertrophie droite concomittante. Dans les déviations périphériques et précordiales : convexité de VS et T négatif. De plus de V1 à V4, images évoquant l'idée de nécrose.

Le 23-3-54 : La malade, jusque là sans traitement anticoagulant est mise à la Pindione. Elle devient vite hypocoagulable et le reste. Le 30-3-54, le T.P. est à 5 % et le T.H. à +30. Devant cette hypocoagulabilité importante, on arrêté la Pindione.

Le 3-4-54 : Décès subit de la malade, dans une scène de défaillance cardiaque.

OBSERVATION N° 15 : *Infarctus postérieur.*

M^{me} C... A... 69 ans.

Antécédents : Mariée, 9 enfants vivants.

Dans la nuit du 9 au 10-8-52, la malade, qui avait jusque là de nombreuses crises vésiculaires accompagnées de vomissements bilieux et de douleur dans l'hypocondre droit, voit ces mêmes vomissements réapparaître. Mais cette fois, ils se prolongent toute la nuit. Mais surtout, ils sont concomittants à des douleurs de la région précordiale. Une impression d'angoisse domine la scène. La température est élevée dans les jours qui suivent.

Le 12-8-52 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 35 %.

Température : 38°8 ; T.A. 16/9 (antérieurement à 19).

A l'examen : Le cœur est en rythme régulier. On trouve quelques râles aux deux bases pulmonaires.

E.C.G. : Infarctus postérieur. Onde de nécrose.

Traitement : La malade est mise au Tromexane et à la Pénicilline. Le 18-8-52, elle est hypocoagulable : T.P. 15 % et T.H. 30 minutes. Cette hypocoagulabilité se maintient facilement ; la température tombe en 8 jours. L'état est satisfaisant. Un nouvel E.C.G. montre des signes formels d'infarctus postérieur. Le 7-10-52, elle quitte le service. Elle n'avait présenté aucun nouveau malaise.

2° séjour :

Le 6-11-52 : La malade qui allait très bien depuis sa sortie, fait ce même jour une nouvelle crise douloureuse. La T.A. est à 11/8 ; au cœur, les bruits sont assourdis et lointains. L'E.C.G. traduit une extension des troubles ischiémiques. Elle est mise de suite à l'Héparine. Devient très vite hypocoagulable et quitte le service le 12-1-53, en ayant une grosse amélioration des signes électriques. Elle n'a pas refait de nouvelle douleur.

OBSERVATION N° 16 : *Infarctus antéro-latéral.*

M^{me} L... M..., 73 ans.

Antécédents : Depuis 2 ans, crises d'angor typiques, à l'effort.

Depuis trois mois, ces crises sont plus fréquentes, mais uniquement rétro-sternales, sans irradiation.

Dans la nuit du 9-2 au 10-2-54, à 2 heures du matin : douleur très violente rétro-sternale, transfixiante, durant 2 heures et suivie de vomissements. Le lendemain, la température est à 38°2.

Le 15-2-54 : Hospitalisation.

Albumine : 0 ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 50 %.

Température : 37°2 ; T.A. 13/7,5.

A l'examen : Pas de dyspnée, pas de cyanose. Les bruits du cœur sont difficiles à percevoir. Le pouls est à 88.

E.C.G. : Onde Q en DI VL ; surélévation légère de ST dans ces mêmes dérivations.

Traitement : La malade est mise au Tromexane, aux doses habituelles. L'hypocoagulabilité semble obtenue d'emblée. En effet, après un comprimé et demi de Tromexane, le T.P. est à 26 % et le T.H., 21/10. Mais, tout de suite, l'hypercoagulabilité s'installe. Le 23-3-54, on change d'anticoagulant et on donne de la Pindione. Les résultats sur la coagulabilité ne sont pas meilleurs. Toutefois, la malade va bien : un nouvel E.C.G. est satisfaisant. La malade quitte le service le 10-4-54.

OBSERVATION N° 17 : *Infarctus du myocarde.*

M^{me} J... T..., 55 ans.

Antécédents : A 9 ans, R.A.A. sans lésions cardiaques dans les suites.

Depuis l'âge de 22 ans, crises de coliques hépatiques.

Le 2-4-54 : Impression de brûlure thoracique haute avec sensation d'arrachement dans les deux épaules, mais surtout à G. Angoisse, suffocation.

Le 13-4-54, nouvelle crise douloureuse avec sensation de mort imminente et vomissements. Depuis cette date, la douleur est plus faible, mais se renouvelle deux fois par jour.

Le 16-4-54 : Hospitalisation.

Albumine : 0 ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 10 % ;

Température 37° ; T.A. : 15/9.

A l'examen, qui est entièrement négatif, seul l'E.C.G. révèle de petites modifications de l'Onde T, qui est iso-électrique en D2, D3, VF, et dans les Précordiales G.

Le 17-4-54, le T.P. est à 100 %, le T.H. à 12/12, la malade n'est pas mise à la médication anticoagulante. Mais, le 18-4-54, 2

nouvelles poussées douloureuses dans la nuit, font décider de l'emploi du Tromexane. Très rapidement, elle est hypocoagulable : T.P., 25 % ; T.H., 30. Aucune nouvelle scène douloureuse ne se reproduit et la malade quitte le service le 16-5-54.

OBSERVATION N° 18 : *Insuffisance cardiaque d'ordre coronarien.*

M^{me} L... D..., 70 ans.

Antécédents : Dyspnée d'effort de vieille date. Depuis 6 mois, dyspnée nocturne réveillant la malade. Œdème des M.I.

Le 22-10-53, elle entre dans le service pour sa dyspnée et son œdème des M.I. Au cœur, on trouve une arythmie complète à 160 ; mais pas de signes orificiels. La V.S. est à 55 % ; la température subfébrile.

On institue le traitement tonicardiaque : la malade va bien. L'œdème disparaît aux 2 M.I. L'arythmie est à 84.

Le 13-11-53 : l'E.C.G. montre des signes coronariens formels : T iso-électrique dans les DS et DUM ; T négatif dans les précordiales. Devant ces stigmates coronariens et devant la température qui est toujours subfébrile depuis un mois (entre 37,2 et 38,4), on décide de mettre la malade au Tromexane. Rapidement, la malade est hypo-coagulable : T.P. 10 %, T.H. 28-31. La température descend immédiatement. Elle reste normale et ne dépasse jamais 37°5 le soir.

Le 12-12-53, la malade quitte le service, n'a plus d'œdème. Il semble bien que la médication anticoagulante ait eu une action favorable sur sa pyrexie.

OBSERVATION N° 19 : *Infarctus myocardique.*

M^{me} M... C..., 61 ans.

Antécédents : Depuis 1942, Artérite des M.I.

En 1950, un E.C.G. est pratiqué, il est rigoureusement normal.

Le 5-7-53, dans la nuit, palpitations, dyspnée, brûlures rétro-sternales à irradiations cervicales et vers le M.S.D. Cette crise, apparue au repos, dure 4 h.

Le 10-7-53 : Hospitalisation.

Albumine : 0 ; Tests hépatiques négatifs ; V.S. : 25 % ;
Température à 38° ; T.A. : 16/10.

A l'examen : le cœur est à 120 et fait entendre un gros souffle systolique apexien se propageant au 2° E.I.C.G.

E.C.G. : Infarctus formel. Image de nécrose et d'ischémie dans les Précordiales ; onde Q profonde en D3 et V.F.

Traitement : La malade est mise au Tromexane ; devient très rapidement hypocoagulable. Des doses de 0,5 et 1/4 de comprimés suffisent à maintenir son hypocoagulabilité.

Le 1-9-53 : elle commence à se lever et va bien.

Le 10-9-53 : elle quitte le service.

OBSERVATION N° 20 : *Coronarite à forme ischiémique.*

M^{me} M... S..., 82 ans.

Pas d'antécédents notables.

Le 13-10-53, au cours de la marche, apparition d'une douleur brutale au creux épigastrique. Cette douleur n'est pas accompagnée d'angoisse, elle est à type de striction thoracique en ceinture, et irradiée au bras G. Pas de vomissement, pas de température.

Ces crises se répètent, les jours suivants, à l'effort.

Le 28-10-53 : Hospitalisation.

L'examen est entièrement négatif, seul l'E.C.G. révèle des ondes d'ischémie qui sont retrouvées dans toutes les Précordiales et plaident en faveur d'une Thrombose, plus que d'un Angor simple.

Traitement : La malade est mise au Tromexane, devient très vite hypocoagulable et le reste avec 1/4 de comprimé. Elle n'a plus aucune douleur, et le 2-1-54 quitte le service.

OBSERVATION N° 21 : *Infarctus myocardique postérieur.*

M^{me} P... T..., 69 ans.

Antécédents : Hypertendue de longue date, avec T.A. aux alentours de 24. Le 12-12-52 : Angiocholite, nécessitant une Cholédochotomie. Le 26-1-53, alors que la malade est encore hospitalisée, elle éprouve une sensation de gêne au niveau de la région précordiale (sans douleur constrictive vraie). Le soir même, légère élévation thermique.

Le 29-1-53, elle passe dans notre service.

Albumine : + ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 35 %.

Température : 37°6 ; T.A. 17/9.

L'examen est entièrement négatif. Par contre, l'E.C.G. révèle un infarctus postérieur, avec une onde Q large, crochétée, profonde. T est négatif.

Traitement : elle est mise au Tromexane (1,5 comprimé par jour seulement). Elle est hypocoagulable, supporte très bien le traitement et quitte le service, très améliorée, le 19-3-53.

OBSERVATION N° 22 : *Infarctus antéro-septal.*

M. T... W..., 60 ans.

Antécédents : Découverte d'un léger diabète en 1940.

Le 28-1-53, brusquement, au cours d'un violent effort, douleur thoracique transfixiante, irradiant aux mâchoires et au bras gauche. Elle s'accompagne de sensation de broiement au niveau du cœur, mais n'amène pas d'angoisse. Le malade a des sueurs profuses. Cette crise, commencée à 15 h., ne cesse que dans la nuit. Vomissements répétés.

Le 30-1-53 : Hospitalisation

Albumine : + ; Acétonie : + ; V.S. : 20 % ; T.A. : 13/7 ;

Sucre : + ; Température : 38°2.

A l'examen : les bruits du cœur sont un peu sourds, mais il n'y a pas de galop, ni de troubles du rythme. Le malade se plaint toujours d'une douleur sourde, à type de pesanteur et à irradiation brachiale. E.C.G. : signes de nécrose dans les 4 premières dérivations précordiales.

Traitement : Tromexane, aux doses habituelles. Le malade est rapidement hypocoagulable : T.P., 30 %, et T.H., 23·8, le 4-2-53. La température descend à la normale. Le malade va bien et ne ressent pas de nouvelles douleurs. Il se lève, un mois après son entrée.

Le 17-3-53, à 21 h. 30, violentes douleurs thoraciques avec suffocation et expectoration rosée. On n'a pas le temps d'entreprendre un traitement quelconque, la malade meurt en quelques minutes, dans le coma.

Autopsie : Infarctus de la face antérieure du cœur et du septum interventriculaire. Poumons normaux.

OBSERVATION N° 23 : *Infarctus antéro-septal. Traitement anti-coagulant. Décès par hémorragie méningée.*

M^{me} H... M... Malade personnelle du D^r Bouquin.

Malade de 56 ans, vue pour la première fois, en juin 1951 pour : céphalées et œdème des jambes le soir.

A été opérée en octobre 1950 de péritonite appendiculaire.

A eu une pleurésie non vérifiée par ponction.

A eu 8 grossesses sans complications.

L'examen clinique du mois de juin 1951 montrait un cœur régulier sans souffle, ni extra-systoles. La T.A. était à 20/11. Pas d'albumine. Varices importantes du membre inférieur gauche.

Le 18 octobre 1954, la malade revient en consultation, car depuis 12 jours, elle s'aperçoit qu'elle est fiévreuse. La température en effet, qui était à 39°, a baissé peu à peu et se trouve ce jour encore à 38°.

La malade éprouve une impression de lassitude très grande.

Sa T.A. est à 11,5/7. En août 1954, cette T.A. aurait été de 17.

Au mois d'août, en effet, la malade alors à la campagne, avait éprouvé une sensation de « poids » en pleine poitrine, suivie d'une oppression qui avait peu à peu diminué. La douleur fut alors si violente qu'elle a gardé le lit pendant 48 heures avec une température à 38°2, et avait mandé un médecin.

Depuis le mois d'août, elle prenait sa température, environ tous les 10 jours, et cette dernière était constamment aux alentours de 38° et même un peu plus.

Elle n'avait aucune dyspnée, si ce n'est ces tous derniers jours où la température était à 39°.

Examen : Au cœur, gros souffle systolique apexien à propagation axillaire, sans frémissements. Pas de signe à la base.

T.A. : 18/10.

E.C.G. : Infarctus antéro-septal.

Scopie : Très gros cœur, avec pointe atteignant le gril costal. Aorte non dilatée.

Le Dr Bouquin fait mettre la malade au Tromexane, aux doses classiques. Tout va bien jusqu'au 25 octobre. À cette date, le Laboratoire donne les réponses suivantes des tests de coagulation. T.P. : 28 % ; T.H. : 30 (avec un rapport : malade sur témoin à 1,6). Cette réponse était certainement entachée d'erreur, car cela faisait penser que le témoin était à +18', ce qui était sûrement faux. Néanmoins, le médecin traitant fit continuer le tromexane.

Le 27 octobre, la malade présente des épistaxis abondantes et des gingivorragies. En même temps, elle se plaint de douleurs lombaires. Arrêt de tout anticoagulant. Elle devient comateuse le soir même, et le reste dans la journée du 28 octobre, malgré le traitement à la Vitamine K à hautes doses. P.L. : liquide hémorragique. Le 29, la malade meurt d'hémorragie méningée.

OBSERVATION N° 24 : *Phlébite itérative. Infarctus pulmonaire à répétition.*

M. B... J..., 47 ans.

Antécédents : Le 15-8-53, appendicite aiguë, opérée d'urgence. Le 4^e jour après l'opération : infarctus pulmonaire traité par Héparine et Tromexane.

Quelques jours plus tard, phlébite droite, traitée au Tromexane.

Le 25-9-53 : phlébite à gauche, traitée par la Pindione. Guérison rapide, départ en convalescence. Pendant 15 jours, aucun incident nouveau.

Le 24-10-53, malaise général, température à 39°, point de côté thoracique ; le diagnostic d'infarctus pulmonaire est formel. Traitement au Tromexane. Cependant, le malade conserve une température entre 39° et 40°. Son médecin décide son envoi à l'hôpital.

Le 29-10-53 : Hospitalisation. Il s'agit bien d'un infarctus pulmonaire. Le malade est hypercoagulable. T.P. : 100 % ; T.H. : 9/10. On le met à l'Héparine (400 mg. par jour). La courbe thermique est peu modifiée, le malade fait depuis 48 h. des douleurs lombaires avec hématuries. Il est toujours hypercoagulable, malgré des doses de 500 mg. d'Héparine. Le 22-11-53, on passe au Tromexane. On obtient une hypocoagulabilité, avec un T.P. à 13 % et un T.H. à 30/9 le 27-11-53. Il va bien. L'apyrexie est obtenue, il quitte le service le 5-12-53.

Revu à la consultation du 10-2-54 : bon E.G. N'a plus refait d'incident pulmonaire ou veineux.

OBSERVATION N° 25 : *Phlébite à bascule.*

M. B... R..., 51 ans.

Antécédents :

Gonococcie ancienne, mal soignée, nécessitant une réintervention le 24-5-52 (urétrotomie interne).

Le 4-6-52, infarctus pulmonaire G., traité par du Tromexane. Ce traitement n'est administré que pendant 2 jours. Le malade est renvoyé chez lui. Le soir même, phlébite du mollet droit. Traitement : Héparine, 4 injections I.V. Résultat local satisfaisant. Lever.

— Le 27-6-52, phlébite du membre inférieur G.

Le 4-7-52 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Tests hépatiques : + ; V.S. : 50 %.

Température : 37°7.

A l'examen, œdème important du mollet et de la cuisse. Choc rotulien. Léger cordon veineux au niveau de la cuisse.

Traitement : Héparine, 400 mmg. par jour, pendant 4 jours ; puis Tromexane, aux doses habituelles.

La température tombe, le 23-7-52, le malade est hypocoagulable et le reste, il se lève. Apyrexie totale.

Le 10 août, on laisse partir le malade. Sa V.S. est à 30.

Revu à la consultation le 10-9-52, le malade va bien : œdème discret de la cuisse et de la jambe gauche (à noter que son travail l'oblige à rester debout toute la journée).

OBSERVATION N° 26 : *Phlébite de la jambe gauche.*

M. B... J.-E., 59 ans.

Antécédents : Le 18-9-52, œdème malléolaire, puis tibial, du M.I.G., avec douleur sur le trajet veineux. Cet œdème envahit rapidement la cuisse.

Le 4-10-52 : Hospitalisation.

Albumine : 0 ; Tests hépatiques : négatifs.

Pas de température.

A l'examen : phlébite du M.I.G. de type primitif. Les poulx artériels sont normalement perçus. A l'entrée, ce malade est hypercoagulable. T.P. : 400 % ; T.H. : 12/10.

Traitement : Tromexane I.C. jusqu'au 24-10-52. L'hypocoagulabilité est obtenue, à cette date, avec un T.P. à 18 % et un T.H. à 30. On ne donne alors qu'un demi C. par jour jusqu'au 31-10-52. L'hypocoagulabilité se maintient parfaitement.

Le 6-11-52, l'œdème a totalement disparu ; depuis 6 jours, on a arrêté le Tromexane. Le malade est en parfait état : il quitte le service.

OBSERVATION N° 27 : *Phlébite gauche avec infarctus pulmonaire.*

M. C... P..., 44 ans.

Antécédents :

— Le 7-5-52, amputation du gros orteil pour accident.

— Le 28-5-52, alors que le malade recommence à marcher : phlébite G. avec volumineux œdème. Il est traité en chirurgie, par l'Héparine pendant 2 jours, et le Tromexane 10 jours. Le 21-6-52, il quitte le service.

— Le 1-7-52, abcès dentaire. Dans l'après-midi : vives douleurs thoraciques à droite, crachats hémoptoïques.

Le 3-7-52 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Tests hépatiques : négatifs ; V.S. : 65 %.

Température à 40° ; T.A. : 10/7,5.

A l'examen : vives douleurs permanentes de la base pulmonaire D. Dyspnée intense, cyanose marquée. Matité de la base D. Murmures abolis et diminués jusqu'au 2° E.I.D.

Cœur : rythme à 126, galop endapexien. Le foie est perçu.

Œdème rétromalléolaire G., les artères sont perçues aux 2 M.I.

Traitement : Héparine. 400 mmg. pendant 7 jours, puis Tromexane, 2 C ; et 1,5 C alternativement.

Le 9-7-52 : Le malade est encore hypercoagulable. Mais il va beaucoup mieux. L'apyrexie est obtenue, seuls les crachats hémoptoïques sont toujours abondants.

Le 21-7-52, on obtient enfin l'hypocoagulabilité. T.P. : 45 % ; T.H. : 28/12. La V.S. passe à 15 %, l'albumine disparaît.

Le 5-9-52, il quitte le service.

Revu à la consultation le 13-1-54, très bon E.G.

OBSERVATION N° 28 : *Phlébite à bascule du membre inférieur.*

M. F... P..., 55 ans. Mineur.

Antécédents : En février 54, le malade fait une phlébite de la jambe G., traitée pendant 2 mois.

Début mai 54, le malade ressent des douleurs dans le mollet droit. Huit jours après, la jambe est enflée. Mais il n'a pas de température.

Le 14-5-54 : Hospitalisation.

Albumine : 0 ; Tests hépatiques : négatifs ; pas de température.

A l'examen : le M.L.D. est rouge, chaud, oedématié. On ne sent pas de cordon phlébitique. L'artère fémorale bat normalement. Avant tout traitement, le malade est hypercoagulable. T.P. : 47 % ; T.H. : 13/8.

Traitement : Tromexane, aux doses habituelles ; l'hypocoagulabilité est facile à obtenir, et se maintient avec 1 C. et 3/4 de C. par jour, alternativement. Le 19-5-54, cette hypocoagulabilité est même très basse. T.P. : 10 % ; T.H. : 26/8.

Le malade va tout à fait bien au point de vue de sa phlébite ; mais il présente pourtant trois poussées de fièvre au cours de son traitement. On ne perçoit pas la rate, deux hémocultures sont négatives.

Le 12-6-54 : Il quitte le service.

OBSERVATION N° 29 : *Phlébite chez un angineux chronique ancien.*

Antécédents : Au début du mois de février 54, le malade fait un épisode grippal, banal, avec quelques complications pulmonaires pour lesquelles il est mis aux antibiotiques. Il ressent brusquement une douleur dans le M.L.D. Cette douleur débute à la racine de la cuisse. Dans les jours qui suivent, apparition d'un oedème du mollet D.

Le 19-2-54 : Hospitalisation.

Pas d'albumine ; les tests hépatiques sont négatifs.

A l'examen : la jambe droite est trouvée oedématiée et dure. Douleur à la pression du mollet, pas de douleur à la dorsiflexion du pied. Les poulx poplités et tibiaux sont perçus ; mais on ne sent pas les poulx pédiens. Avant tout traitement : hypercoagulabilité.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles. Très rapidement, l'hypocoagulabilité désirable est obtenue et se maintient. T.P. : 20 % ; T.H. : +30.

Le 11-3-54 : L'oedème a disparu, il ne persiste qu'une légère douleur à la naissance du sciatique. Le 18-3-54 : comme le malade va parfaitement bien, on arrête tout traitement. Il quitte le service deux jours après.

Il est revu à notre consultation du 15-5-54 et à celle du 7-6-54 ; on constate un léger oedème persistant de la jambe D. Mais le malade n'a pas de douleur à la dorsiflexion du pied et aucune température n'est apparue depuis qu'il est sorti de l'hôpital.

OBSERVATION N° 30 : *Phlébite du membre inférieur droit.*

M. P... P..., 67 ans. Mineur retraité.

Antécédents :

- En nov. 51, phlébite de la jambe G., traitée par le Tromexane et guérie en 1 mois.
- Le 1-7-52, phlébite de la jambe droite et infarctus pulmonaire.
- Le 1-10-52, extension des troubles phlébitiques, à la cuisse D. et point de côté thoracique à G.

Le 4-10-52 : Hospitalisation.

Albumine : 0 ; Tests hépatiques : + ; V.S. : 45 %.

Température : 38°5.

A l'examen, phlegmatia du M.I.D. en entier. L'extension des troubles phlébitiques à la cuisse est récente.

Traitements : Tromexane. 1 C., puis 1/2 C. L'hypocoagulabilité, qui existait avant tout traitement, est facilement maintenue. Néanmoins, après 1 mois 1/2 de traitement anticoagulant, aucune amélioration de la phlébite ne se manifeste.

Le 20-11-52 : une phlébographie pratiquée par le Dr Meley révèle une absence totale de circulation profonde, et une interruption en deux segments de la circulation superficielle. Le 4-12-52, le Dr Meley pratique une phlébectomie segmentaire sur 8 cm., en même temps qu'une large sympathectomie péri-artérielle.

Le 6-12-52 : crise douloureuse abdominale aiguë de siège pelvien à type de coliques. Le pouls et la T.A. sont normaux. Traitement par l'Héparine et le Tromexane. Chute de la température en 48 h. Le malade va beaucoup mieux, l'œdème de la jambe disparaît notablement.

Le 31-12-52, le malade quitte le service de Chirurgie et vient à notre consultation. On constate une importante amélioration malgré une infiltration encore prononcée du M.I.D.

Remarque. Il semble que la différence des résultats obtenus, pour les phlébites successives qu'a présentées ce malade, tiennent dans la façon dont a été administrée la médication anticoagulante. En effet, tandis que celle-ci était normalement effectuée pour la phlébite de la jambe gauche, elle n'a été donnée qu'à des doses tout à fait insuffisantes, lors de la phlébite du M.I.D. (3 jours par semaine seulement).

OBSERVATION N° 31 : *Infarctus pulmonaires multiples. Phlébite gauche.*

M. M... P..., 36 ans.

Antécédents :

- Fin janvier 54 : appendicectomie.

21 jours après l'intervention : Infarctus pulmonaire D., traité par le Tromexane.

Le 22-2-54 (soit 7 jours plus tard) : Infarctus pulmonaire G., et douleur dans le mollet G., sans signes de phlébite toutefois.

— Le 4-3-54 : Nouvel épisode thoracique, sous le sein D., traité cette fois par la Pindione. A chaque fois, le malade fait une petite poussée thermique accompagnée de crachats hémoptoïques. Son médecin traitant le met à des doses élevées d'anticoagulant, mais ses tests montrent une hypercoagulabilité rebelle.

Le 17-3-54 : Hospitalisation.

Pas d'albumine dans les urines. La V.S. est à 50 %.

A l'examen : le malade n'a plus de douleur thoracique. On entend à l'auscultation pulmonaire quelques râles sous-crépitaux qui disparaissent rapidement.

Traitement : On essaye tout d'abord, l'Héparine à la dose de 400 mmg. pendant 7 jours. Devant un T.P. à 100 % et un T.H. à 8/8, on fait 500 mmg. d'Héparine pendant 14 jours. Le T.P. passe à 37 % et le T.H. à 12/9. On tente deux chocs au T.A.B. Le T.P. est alors à 25 % et le T.H. à 13/8. Trois jours après, ils sont respectivement à 32 % et à 10/8. On tente l'Anathrombase (8 G. par jour) : le malade reste hypercoagulable. T.P. à 40 % et T.H. à 9/8.

On conseille alors, devant cette hypercoagulabilité tenace, l'*immobilisation prolongée*. Mais, le malade veut à tout prix rentrer chez lui. Il quitte le service le 21-4-54, malgré nos conseils, en signant une décharge. *Le soir même, on apprend qu'il fait une phlébite du M.I.G.*

OBSERVATION N° 32 : *Périphlébite du mollet gauche au tiers supérieur.*

M. F... R..., 36 ans. Mineur.

Antécédents : Depuis 1951, le malade se met à souffrir de ses varices du mollet G.

Le 8-8-51, Inflammation péri-variqueuse du mollet avec une température à 38°.

Le 12-8-54 : Hospitalisation.

Pas d'albumine dans les urines. Tests hépatiques négatifs.

Température à 37°9.

Le malade se plaint de douleur du mollet G.

A l'examen : Phlébite superficielle de la partie haute du mollet G., au tiers supérieur environ. Réaction inflammatoire importante.

Traitement : Tromexane, aux doses habituelles.

Le 24-8-54 : l'hypocoagulabilité vraie est obtenue. T.P. : 18 %, et T.H. : 16/9. En raison de son éthylysme, on ne donne qu'un Com-

primé de Tromexane par jour. Le 26-8-54 : toute douleur a disparu ; la température est à 37°. Seule persiste encore une légère induration péri-veineuse. L'hypocoagulabilité se maintient ; devant la grosse amélioration de l'état local, on autorise le malade à quitter le service le 2-9-54.

OBSERVATION N° 33 : *Phlébite du pied gauche.*

M. R... Y..., 75 ans.

Antécédents :

— Bronchitique chronique.

— Le 29-8-54 : Douleur au pied G. Cette douleur commence à la partie supérieure de la malléole interne et s'étend à tout le pied. L'œdème apparaît de suite : bientôt, le malade ne peut plus supporter ses chaussures.

Le 1-9-54 : Hospitalisation.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Test de Hanger négatif, mais Mac Lagan positif. Pas de température. T.A. : 16/8.

A l'examen : Le pied G. est chaud et érythémateux, avec un œdème qui ne garde pas le godet. Cordon veineux sur tout le dos du pied. Le reste de l'examen général est entièrement négatif.

Traitement : Le malade est mis à 400 mmg. d'Héparine pendant 2 jours de suite ; puis au tromexane avec 1,5 comprimé par jour. Le 6-9-54, l'hypocoagulabilité commence à être atteinte. T.P. : 37 % et T.H. : 16/10 ; elle est totale le 10-9-54. T.P. : 21 % ; T.H. : 28/10.

Toute douleur a cessé. Grosse amélioration de l'œdème. Les poulx pédiens et tibiaux postérieurs sont normalement perçus.

Le 3-9-54 : Le malade quitte le service ; il va tout à fait bien.

OBSERVATION N° 34 : *Phlébite de la jambe gauche.*

M. T... P..., 67 ans. Mineur.

Antécédents : Dyspnée d'effort depuis 1949 et apparition d'un syndrome angineux depuis 1951.

En décembre 1952, le malade, au décours d'un épisode fébrile, vraisemblablement grippal, présente un volumineux œdème de la jambe G. Cet œdème s'accompagne de violentes douleurs. Cet état dure 3 semaines ; puis douleurs et œdème s'atténuent, et le malade ne se plaint de gonflement de sa jambe qu'après une marche, ou lorsqu'il s'est beaucoup fatigué. Il vient à notre consultation le 3-3-53.

Le 4-3-53 : Hospitalisation.

Ni sucre, ni albumine dans les urines : Tests hépatiques : positifs. Température : 37°3 ; T.A. : 15/8.

A l'examen : Important œdème de la jambe G. Cet œdème remonte jusqu'au genou. Pas d'hydarthrose. Les pouls artériels sont tous perçus. L'examen cardiaque est négatif. Hypercoagulabilité avant tout traitement. T.P. : 100 % et T.H. : 7/9.

Traitement : Le 5-3-53, on donne du Tromexane selon les règles classiques. Le 9-3-53 : T.P., 12 % et T.H., 16/8. Cette hypocoagulabilité est stable. On poursuit le traitement jusqu'au 14-3-53.

La température est alors nettement en dessous de 37°. Le malade va très bien, il quitte le service le 17-3-53.

OBSERVATION N° 35 : *Phlébite après intervention pour G.E.U.*

Mme A... D..., 22 ans.

Antécédents :

— Le 9-3-54 : G.E.U. de 1 mois 1/2. Intervention à la maternité, suites simples.

— Le 23-3-54, soit quatorze jours après l'intervention, la malade étant chez elle : douleur au mollet G.

Le 24-3-54 : Hospitalisation.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Température : 37°5.

Examen : Léger œdème malléolaire. Sueurs abondantes. Douleur à la dorsi-flexion du pied et à la palpation du mollet. Pas de cordon veineux. Le reste de l'examen est entièrement négatif. Avant tout traitement : hypocoagulabilité. T.P. : 48 % ; T.H. : 15/11,5.

Traitement : Tromexane aux doses classiques. Le 26-3-54, l'hypocoagulabilité est obtenue. T.P. : 17 % et T.H. : 15/9. On ne donne plus qu'1,5 C. pendant 5 jours. Devant une hypocoagulabilité encore plus prononcée on passe à 1 2 et 3 4 de C. alternativement.

Dès le 29-3-54 : la malade n'accuse plus aucune douleur à la dorsiflexion du pied, ni à la palpation du mollet. Plus d'œdème. Pas de température. La malade, qui va très bien, et qui se lève depuis le 26-3-54, sort guérie le 10-4-54.

OBSERVATION N° 36 : *Phlébite du M.I.G.*

M^{me} B... G..., 74 ans.

Antécédents : Bronchite chronique avec emphysème.

Le 9-5-53 : Dyspnée avec température, frissons, vomissements.

Le 12-5-53 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Température à 38°5.

A l'examen : Malade dyspnéique et cyanosée qui présente un volumineux œdème des jambes et des cuisses. Cet œdème prédo-

mine nettement à G. Au cœur, on entend un souffle systolique apexien, remontant le long des bords D. et G. du sternum. La malade est traitée par les tonicardiaques majeurs et les anti-biotiques. La température s'abaisse à 38°, mais reste subfébrile. L'œdème disparaît au M.I.D., mais reste volumineux au M.I.G. De plus, douleur nette à la palpation du mollet G. : Phlébite certaine.

Traitement : Le 9-6-53, Tromexane aux doses habituelles. Le 15-6-53, apparition d'hématomes fessiers importants suivis d'un clocher thermique. On arrête le Tromexane. Le 19-6-53 : la température étant redevenue normale et les hématomes ayant disparu, on remet la malade au Tromexane avec 1,5 C. Le 24-6-53 : T.P., 35 % et T.H. : 13/10 ; on donne 1 C. et 1,5 C. alternativement. Le 30-6-53 : T.P., 28 % et T.H. 20/10.

La malade va beaucoup mieux, la jambe est encore légèrement œdématisée, mais a considérablement diminué de volume. Le 1-7-53 : *Hématuries*. On suspend immédiatement toute médication anticoagulante. La malade ne saigne plus, se lève. Apyrexie totale.

Le 16-7-53, elle quitte le service.

OBSERVATION N° 37 : *Phlébite du M.I.G.*

M^{me} D... B..., 59 ans.

Antécédents : Phlébite D. en 1919.

Le 5-1-54 : petite plaie à la face antérieure du tibia G. Il y a suppuration, puis cicatrisation. Mais l'œdème apparaît, ainsi que la pyrexie.

Le 1-3-54 : Hospitalisation.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Température à 39°.

A l'examen : Le M.I.G. est œdématisé dans son ensemble. Il est chaud, avec une induration du mollet. Ce dernier est douloureux à la palpation. Il en va de même pour la face interne de la cuisse.

Traitement : Tromexane aux doses classiques. Le 12-3-54 : une forte hypocoagulabilité est obtenue. T.P. : 5 % et T.H. : 27/10. On diminue les doses de Tromexane. Devant l'hypocoagulabilité, on fait lever la malade, malgré une température encore à 38° et un pouls à 112. Aucun accident ne survient. Le 20-3-54, la température est redevenue normale et l'état du M.I.G. est très satisfaisant. A cette date, on arrête le Tromexane.

Le 22-3-54, la malade sort de l'hôpital.

OBSERVATION N° 38 : *Périphlébite du mollet gauche.*

M^{me} D... G..., 67 ans.

Antécédents : En 1908, après son premier accouchement, Phlébite du M.I.G.

Le 26-4-52 : Point de côté droit, sans toux ni expectoration, ni température, mais dyspnée intense.

Le 29-4-52 : Douleur du M.I.G., léger œdème, pas de température.

Le 4-6-52 : Hospitalisation.

Bon E.G. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Température à 37°4.

A l'examen : Mollet G. érythémateux sur toute sa face interne. Le genou est rouge et chaud. Induration douloureuse. Au toucher, cette induration est superficielle. En somme : périphlébite des veines superficielles du mollet G. avec grosse induration.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles.

Le 9-6-52 : T.P., 15 % et T.H., +30. Cette hypocoagulabilité se maintient très bien avec 1/2 comprimé de Tromexane par jour. Disparition rapide de l'érythème et amélioration considérable de l'état local. Le 26-6-52 : arrêt de tout traitement. Le 29-6-52, la malade quitte le service.

OBSERVATION N° 39 : *Phlébite superficielle trainante.*

M^{me} C... J..., 56 ans.

Antécédents : Varices.

Le 21-9-53, en se levant, la malade ressent une douleur brutale, à la partie supérieure du mollet G. Rapidement, cette douleur s'étend à tout le mollet. Œdème et rougeur apparaissent bientôt.

Le 1-10-53 : Hospitalisation.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Température à 38°5. V.S. : 20 %.

A l'examen : le mollet G. est œdématisé, rouge, douloureux. Il s'agit d'une Phlébite superficielle. Avant tout traitement : Hypercoagulabilité (T.P. : 100 % et T.H. : 12/11).

Traitement : Tromexane, 2 comprimés, 1,5 C. et 1 C. L'hypocoagulabilité est vite obtenue. En effet, le 5-10-53, T.P. : 40 % et T.H., 18/8.

On ne donne plus que 3/4 et 1/2 C. par jour. Le 19-11-53, l'hypocoagulabilité, qui a toujours existé depuis un mois et demi, est donnée par un T.P. à 18 % et un T.H. à +30.

Cependant, il n'y a *aucune amélioration locale*. La V.S. est encore à 45 %. Devant l'échec de la médication anticoagulante, on décide de faire pratiquer une ligature veineuse.

Le 24-11-53 : Intervention (D^r Cottier). *Ligature de la saphène.*

On continue toutefois le Tromexane à raison de 1 C. par jour.

La guérison est très rapide. Le 8-12-53, la malade quitte le service.

OBSERVATION N° 40 : *Phlébite à bascule.*

M^{me} G... S..., 70 ans.

Antécédents : Hypertension importante depuis 20 ans.

Janvier 1954 : Phlébite G. traitée par les antibiotiques, l'Héparine et la Pindione.

Le 17-4-54 : Phlébite du M.I.D.

Le 25-4-54 : Hospitalisation.

Présence d'albumine dans les urines. Température à 37°7.

Bon état général. T.A. : 18/9.

A l'examen : Volumineux œdème du M.I.D. Cet œdème garde le godet. Le pouls fémoral est perceptible.

Traitement : On commence avec 3 comprimés de Tromexane, le 25-4-54. Le lendemain, le T.P. est à 5 % et le T.H. à 15/9. La malade présente ce jour des *hématuries*. Dès lors, on ne donne plus qu'un demi comprimé de Tromexane. Mais le 1-5-54, apparition d'un important *hématome* de toute la fesse G. (Le T.P. est à 5 % et le T.H. de +30). On continue cependant avec cette dose de 1/2 C. par jour ; et à partir du 14-5-54, on ne donne que 1/4 de C. L'hypocoagulabilité persiste. Il n'y a plus d'accident hémorragique.

La malade va très bien. L'examen, intestinal, gastrique et gynécologique est entièrement normal.

Le 29-5-54 : la malade quitte le service.

OBSERVATION N° 41 : *Phlébite du M.I.G.*

M^{me} G... C..., 56 ans.

Antécédents :

— Phlébite double du post-partum avec guérison en 3 mois de lit.

— Ulcères variqueux à répétition, le dernier remontant à Sept. 1951.

— Le 24-2-52 : Douleur du M.I.D. apparue spontanément. Guérison en 15 jours par les anticoagulants.

— Le 15-3-52 : Douleur au M.I.G. cette fois.

Le 5-4-52 : Hospitalisation.

Pas d'albumine. Température à 37°5.

V.S. : 35 %. T.A. : 14/9.

A l'examen : œdème net du M.I.G. avec induration du mollet, et dilatation du réseau veineux. Pas d'hydarthrose. Palpation inguinale douloureuse, sans adénopathie perceptible. Le reste de l'examen est entièrement négatif.

Traitement : Tromexane aux doses classiques. Le 15/4/52 : l'hypocoagulabilité est obtenue avec un T.P. à 20 % et un T.H. à 20/11. Le mollet G. a repris un volume à peu près normal. On

constate une petite induration persistante de la jambe jusqu'au genou. L'hypocoagulabilité se maintient : l'état général est excellent. Comme l'état local est tout à fait amélioré, on laisse partir la malade le 6-5-52.

OBSERVATION N° 42 : *Phlébite pelvienne post-abortum.*

M^{me} R... M..., 26 ans.

Antécédents : Le 17-12-53 : F.C. avec pertes pendant quelques jours.

La malade reste 10 jours au lit sans température.

Le 28-12-53 : la malade se lève et va à son travail. Brusque douleur à l'abdomen, à droite, au cours du travail. Le soir, la température est à 40°. Elle reste ainsi élevée pendant 2 jours.

Le 31-12-53 : Hospitalisation.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Température à 37°8.

La malade se plaint de douleur dans la région abdomino-pelvienne droite, souffre plus bas qu'au Marc Burney.

A l'examen : pas de contracture. Le T.V. montre un utérus en bonne position, de volume sensiblement normal, mais dont la mobilisation est très douloureuse. Hypercoagulabilité, avant tout traitement. T.P. : 100 % ; T.H. : 8/12, le 5-1-54.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles. L'hypocoagulabilité est présente, dès le 12-1-54, avec un T.P. à 22 % et un T.H. de 24/10. On adjoint au traitement anticoagulant la Pénicilline. Devant cette hypocoagulabilité, on autorise la malade à se lever.

Un nouveau T.V. montre un petit cordon de phlébite pelvienne perçu contre l'épine sciatique D. (Dr Dessert le 13-1-54).

La malade va parfaitement bien, son hypocoagulabilité est durable. Le 1-2-54, on arrête toute médication. Le 6-2-54, on la laisse quitter le service.

OBSERVATION N° 43 : *Périphlébite superficielle.*

M^{me} D... H..., 51 ans.

Antécédents : R.A.A., à l'âge de 20 ans, ayant laissé un R.M. typique.

En outre, la malade est atteinte de la maladie de Raynaud.

Le 1-11-53 : Douleurs apparues subitement au mollet D. Ces douleurs s'accroissent et s'exacerbent la nuit au point que la malade demande son hospitalisation.

Le 14-11-53 : Hospitalisation.

Pas d'albumine dans les urines. Température à 38° ; T.A. : 14/7 ; V.S. : 55 %.

A l'examen : on note la présence de varices aux M.I. avec de légers troubles trophiques. Le mollet droit est dur, tendu, un peu augmenté de volume et parcouru de cordons veineux indurés. Pas de douleur à la palpation.

Traitement : Tromexane, 2,5 C. pendant 2 jours de suite, puis 1,5 C. Le traitement est commencé le 14-11-53. Dès le 16-11-53, le T.P. est à 16 % et le T.H. à 20/8. On baisse les doses pour ne donner que 3/4 et 1/2 C. alternativement.

Le 8-12-53, alors que l'hypocoagulabilité est toujours parfaite depuis plus de 22 jours, on trouve, à l'examen, un léger cordon veineux au mollet. Il n'y a rien à la cuisse. Il n'y a plus de signes inflammatoires. Le 19-12-53 : Devant l'absence de tous signes cliniques, on laisse partir la malade.

OBSERVATION N° 44 : *Hémiplégie droite avec aphasie par embol.*

M^{me} B... J..., 24 ans.

Antécédents :

— A l'âge de 16 ans, R.A.A.

— A l'âge de 18 ans, découverte d'un R.M. typique, avec saillie de l'arc moyen à la radiologie.

— Le 15-1-53, dans la nuit, apparition brutale d'une hémiplégie droite avec aphasie.

Le 15-1-53 : Hospitalisation.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Température à 38°5.

V.S. : 25 % ; Fond d'œil : aspect qui fait suspecter un début d'œdème ; L.C.R. : Alb. 0 g. 20 %/100, 1 lymphocyte.

Sucre : normal.

A l'examen : Hémiplégie flasque droite totale, et aphasie.

Traitement : Héparine, 400 mmg. pendant 3 jours et Tromexane. Le 29-1-53, la malade est encore plus ou moins hypercoagulable ; mais dès le 31-1-53, l'hypocoagulabilité vraie est définitivement obtenue avec un T.P. à 10 % et un T.H. à +30. Cette hypocoagulabilité sera constante jusqu'au 19-3-53.

Dès le 9-2-53, on constate une amélioration progressive de la parole. Il existe une trépidation épileptoïde du pied D., et un clonus de la rotule D. Mais les réflexes sont normaux. Le 20-2-53, F.O. : inchangé, mais il ne semble pas s'agir d'un œdème (D^r Péron).

L'amélioration des signes d'aphasie se fait toujours progressivement, et, le 4-4-53, la malade quitte le service. Mais, bien qu'elle ait été hypocoagulable pendant plus d'un mois et demi, *elle conserve une hémiplégie spasmodique.*

OBSERVATION N° 45 : *Hémiplégie gauche chez une mitrale.*

M^{me} B... G.-M., 46 ans.

Antécédents :

— R.A.A. depuis l'âge de 5 ans.

— Découverte en avril 1952, d'un R.M. avec saillie de l'arc moyen à l'examen radioscopique.

Le 3-9-52, alors que la malade est occupée à faire son ménage, elle est saisie de violentes céphalées, de vertiges et d'éblouissements. Elle s'assied, mais ne peut plus se relever seule : Hémiplégie gauche.

Le 5-9-52 : Hospitalisation.

Température à 37°6 ; T.A. à 16/10 ; Sucre et albumine : 0.

A l'examen : Hémiplégie G. presque totale. Seuls sont conservés quelques mouvements du coude. Tous les réflexes sont présents. Existence d'un signe de Babinski à G. Avant tout traitement : Hypercoagulabilité. T.P. à 100 % et T.H. à 12/11.

Traitement : Héparine puis Tromexane. Le 10-9-52, l'Hypocoagulabilité s'installe définitivement. T.P. à 28 % et T.H., 28/12. Malgré cette hypocoagulabilité, on ne voit pas apparaître d'amélioration de l'état hémiplégique. Le 18-10-52, la malade quitte le service dans un état très voisin de celui qu'elle présentait à l'entrée.

OBSERVATION N° 46 : *Hémiplégie droite avec aphasie chez une mitrale.*

M^{me} R... B..., 45 ans.

Antécédents :

— Maladie mitrale depuis l'âge de 15 ans.

Le 24-10-52, la malade faisait normalement son travail, quand elle est prise à 17 heures, chez son patron, d'un malaise. Elle prononce quelques mots inintelligibles et s'écroule.

Le 24-10-52 : Hospitalisation.

Présence d'albumine dans les urines. Température à 38°.

A l'examen : Hémiplégie D. et paralysie faciale D. Aphasie totale. Tous les réflexes sont obtenus. Signe de Babinski à D.

Au cœur : double frémissement, auquel répond, un coup de rape pré-systolique avec un souffle systolique, et, un murmure diastolique. T.A. : 13/7.

Traitement : Héparine 400 mmg le premier jour, puis 600 mmg, les 2 jours suivants, en association au Tromexane, à raison de 2 C. et 1,5 C. Dès le 28-10-52, l'hypocoagulabilité est obtenue. T.P. : 45 % et T.H. : 25/12. Cette hypocoagulabilité est durable et se maintient avec 1/2 C. de Tromexane. On laisse la malade à 1/2 C. de Tromexane, jusqu'au mois de mars 53.

L'amélioration est vite obtenue. En un mois, la malade se lève et l'aphasie a beaucoup régressé. Le 24-12-52, la malade quitte le service. Elle est revue à nos consultations régulièrement jusqu'au mois de juin 1953. Seule persiste une légère dysarthrie et une petite gêne de la marche.

OBSERVATION N° 47 : *Hémiplégie droite chez une mitrale.*

M^{me} S... P..., 49 ans.

Antécédents :

— Chorée à l'âge de 10 ans.

— R.A.A. à l'âge de 15 ans, ayant laissé un souffle au cœur. Ce souffle a été retrouvé à différents examens, mais aucun traitement tonicardiaque n'a été nécessaire jusqu'en 1950.

— Le 3-3-53, Hémiplégie droite transitoire, apparue dans la nuit. La malade est traitée d'urgence par la Novocaïne I.V. La régression de l'accident est totale.

— Le 13-3-53, nouvelle hémiplégie droite, traitée dans les mêmes délais de rapidité par la Novocaïne, mais il n'y a pas de cédation des signes cette fois.

Le 13-3-53 : Hospitalisation.

Albumine : + ; Température : 38° ; T.A. : 16,5.

A l'examen : Hémiplégie D. Paralytic faciale D. Aphasie. Tous les réflexes sont obtenus.

Au cœur arythmie complète, rapide ; gros souffle systolique apexien à propagation axillaire. Pas de signes d'insuffisance cardiaque périphérique.

Traitement : Tromexane aux doses habituelles.

La malade est hypercoagulable avant tout traitement : T.P. : 100 % et T.H. : 10/10, le 14-3-53. Dès le 21-3-53, hypocoagulabilité. T.P. : 5 % et T.H. : +30. On ne donne alors que des doses de Tromexane de 1/2 C. par jour. L'hypocoagulabilité est définitivement acquise.

En 8 jours, l'aphasie disparaît et la malade commence à pouvoir bouger ses membres. Le 23-5-53, la malade peut quitter le service. Son aphasie a disparu et son hémiplégie a considérablement régressé. Elle est revue le 8-7-53 : Il n'existe plus de signes de paralysie.

OBSERVATION N° 48 : *Hémiplégie droite et aphasie chez un malade en arythmie complète.*

M. V... A..., 48 ans.

Antécédents :

— Depuis deux ans, signes d'arythmie complète.

Le 27-9-54, en pleine rue, le malade porte brusquement ses mains sur sa poitrine, semble très angoissé et tombe.

Le 28-9-54 : Hospitalisation.

Présence d'albumine dans les urines.

V.S. : 25 % ; T.A. 13/7.

A l'examen : Hémiplégie droite avec aphasie. Anesthésie complète à D. Signe de Babinski à droite. Pas de troubles sphinctériens.

Cœur : Arythmie complète, sans grosse tachycardie. Pas de signes d'insuffisance cardiaque périphérique.

Traitement : Héparine 500 mmg. et Tromexane, aux doses habituelles.

Dès le 30-9-54, l'hypocoagulabilité est obtenue. T.P. : 20 % et T.H. : 21/10. Mais elle ne se maintient pas plus de 20 jours. En effet, le 18-10-54, le T.P. est à 42 % et le T.H. à 9/8.

Le malade semble être un peu plus conscient. Le signe de Babinski a disparu à droite. Mais on ne note aucune amélioration de l'aphasie et de la paralysie. Le 30-10-54, on arrête le Tromexane. Le malade ne quitte le service que le 13-11-54 : l'état est toujours stationnaire tant au point de vue de la parole que de la motricité.

OBSERVATION N° 49 : *Hémiplégie droite avec aphasie après une phlébite du post-partum chez une malade porteuse d'un R. M.*

M^{me} F... M..., 39 ans.

Antécédents :

— Chorée à 14 ans, récursive à 26 ans.

— Depuis 3 ans : R.M.

— Le 19-4-54, soit 10 jours après son accouchement, phlébite pelvienne.

— Le 30-4-54 à 0 heure : Hémiplégie droite et aphasie.

Le 30-4-54 : Hospitalisation.

Présence d'albumine dans les urines. Température : 37°4.
T.A. : 18/8,5.

A l'examen : Aphasie. Paralysie faciale droite Hémiplégie D. La miction est normale, il n'y a pas de troubles sphinctériens. Présence d'un signe de Babinski à D.

Au cœur : Rythme à 68 ; R.M. formel.

T.V. (D^r Michelland) : Infiltration douloureuse au niveau de l'épine sciatique D.

Traitement : 600 mmg. d'Héparine le premier jour. 400 mmg. le lendemain, plus 1 comprimé de Tromexane ; 400 mmg. d'Héparine le 3^e jour et 1 C. de Tromexane. A partir du 4^e jour, on ne donne que du Tromexane, à raison de 1,5 C. L'hypocoagulabilité est totale le 8-5-54. T.P. : 13 % et T.H. : 29/9. Cette hypocoagulabilité se maintient aisément avec 1 C. ; puis même avec 3/4 de comprimé de Tromexane par jour.

Très rapidement, on note une grande amélioration des signes cliniques.

Le 21-5-54, on arrête les anticoagulants. La malade s'exprime de mieux en mieux, la préhension est bonne, la marche s'exécute normalement. Elle reste encore une semaine à l'hôpital, et quitte le service guérie.

OBSERVATION N° 50 : *Thrombose artérielle du membre inférieur droit, chez une malade porteuse d'une maladie mitrale.*

Antécédents : La malade est porteuse d'une maladie mitrale avec arythmie complète et défaillance cardiaque. Elle suit un traitement digitalique. Le 15 mai 1953, à 21 heures :

Elle présente une douleur violente au niveau de la cuisse droite à type de crampe avec hypoesthésie du M.I.D.

Ce dernier est froid jusqu'au 1/3 inf. de la cuisse D., légèrement cyanique. Le pouls fémoral est perçu alors qu'aucun pouls en aval ne l'est. L'indice oscillométrique est nul à droite. On met la malade à un traitement médical constitué par Héparine et Novocaïne en injections intra-artérielles. L'E.G. de la malade ne permet pas l'intervention.

Le M.I. se réchauffe, 20 heures après l'institution du traitement, avec amélioration subjective dès la première injection d'Héparine I.A.

Dix jours après, perception de la poplitée D. Six mois plus tard, l'indice oscillométrique est nul à la jambe D. légèrement perçu à la cuisse D.

Dix mois après, la malade est revue : perception des pouls à tous les étages du M.I.D.

Traitement : Le 16 mai 1953 à 12 heures :

Injection I.A. Héparine, 50 mgr.

Xylocaïne 10 cc.

Tromexane (1,5 comprimé).

A 13 h. 30 : Injection I.V. d'Héparine, 50 mgr.

A 15 h. : I.A. Héparine, 50 mgr.

Xylocaïne, 10 cc.

A 16 h. 30 : I.V. Héparine, 50 mgr.

A 18 h. : I.A. Héparine, 50 mgr.

Xylocaïne, 10 cc.

A 19 h. 30 : I.V. Héparine, 50 mgr.

A 21 h. : I.A. Héparine, 50 mgr.

Xylocaïne, 10 cc.

A 22 h. 30 : I.V. Héparine, 50 mgr.

A 24 h. : I.A. Héparine, 50 mgr.

Xylocaïne, 10 cc.

Le 17 mai :

A 1 h. 30 :	I.V. Héparine, 50 mgr.
A 3 h. :	I.A. Héparine, 50 mgr. Xylocaïne, 10 cc.
A 4 h. 30 :	I.V. Héparine, 50 mgr.
A 6 h. :	I.A. Héparine, 50 mgr. Xylocaïne, 10 cc.
A 7 h. 30 :	I.V. Héparine, 50 mgr.
A 9 h. :	I.A. Héparine, 50 mgr. Xylocaïne, 10 cc.

Dans les jours suivants, on continue le Tromexane pendant 15 jours, réglant les doses par le taux de prothrombine et le Test à l'Héparine.

OBSERVATION N° 51 :

M. D... L..., mineur, 43 ans.

Ce malade est victime, le 20 janvier 1954, d'un grave accident du travail déterminant une fracture à multiples fragments des deux os de la jambe gauche. On ne peut pratiquer, primitivement, qu'une immobilisation provisoire en gouttière.

Le 25 janvier, apparition de *tous les signes d'une phlébite du M.I.G.* Toute tentative de réduction est devenue impossible. Le malade est laissé au lit, la jambe en gouttière. Sa température est constamment subfébrile, et son pouls est au voisinage de 90-100.

Le 29 mars 1954, soit deux mois après l'accident, le D^r Bouquin est appelé en consultation. L'œdème du membre inférieur gauche est toujours assez impressionnant, la température est à 38°2-38°3 le soir, et aux alentours de 37°8 le matin, et ce depuis son hospitalisation. Le malade est un anxieux, il paraît assez angoissé. Devant les signes cliniques, on pense bien à une phlébite du M.I.G. Mais comme on fait aussi la part du terrain sympathicotonique du malade, et, comme cette phlébite remontait à plus de deux mois, sans avoir été traitée par les anticoagulants, mais par la seule immébilisation (ainsi qu'il était de règle avant cette nouvelle thérapeutique), on conseille, cependant, *un lever prudent*.

Le 30 mars, le malade est donc conduit sur la table de radiologie. *Au cours même de cette mobilisation, une embolie pulmonaire survient brutalement.*

Immédiatement, on fait soumettre le malade à la médication anticoagulante selon les règles habituelles (Tromexane, 3 comp. le premier jour ; deux, le lendemain ; 1,5 les jours suivants, avec recherche du T.P. et du T.H. tous les 3 jours). Le 2 avril, le T.P. était de 28 % et le T.H. de 17/10. Très rapidement l'état d'hypocoagulabilité fut définitivement obtenu.

Le malade est alors soumis à cette thérapeutique, pendant de

longs mois, à des doses d'entretien de 1 ou 3/4 de comprimé par jour, selon les résultats des tests de sa coagulabilité. Il put être mobilisé et traité chirurgicalement, selon les besoins de son affection, sans aucun autre accident.

Nota : Nous n'avons pas compté cette observation dans nos statistiques, car il s'agissait d'un malade de la clinique des Houillères, et qui n'avait pas eu ses tests pratiqués à l'Hôpital Bellevue. Son cas nous paraissant intéressant, pour prouver l'utilité d'un traitement anticoagulant dans les thromboses veineuses, même quand ces dernières remontent à plus de deux mois, nous avons demandé au Dr Fournel, chirurgien des Houillères, de bien vouloir nous permettre d'utiliser son dossier.

OBSERVATION N° 52 : *Fièvre au long cours chez une cardiaque.*

M^{me} B... L...

Malade de 55 ans, qui entre dans le service le 20 janvier 1953 pour essoufflement et température subfébrile.

A fait à l'âge de 15 ans une crise de R.A.A.

Mariée, sans enfant.

A l'âge de 20 ans, on a parlé à cette malade de l'existence d'une lésions valvulaire, découverte à la suite d'un examen général. Cette dernière a toujours été bien supportée, jusqu'à ces dernières années, où la malade a commencé à présenter de l'essoufflement d'effort, et parfois aussi nocturne.

Aucune douleur de poitrine.

A l'entrée : L'examen montre un cœur dont la pointe bat dans le 5^e espace sans frémissement apexien. L'auscultation fait entendre une arythmie complète à 100 avec élan de B1, faisant penser à un rétrécissement mitral ancien. Le foie déborde d'un bon travers de doigt. Pas de rate. Œdème discret des membres inférieurs.

Radiologiquement : le cœur est modérément hypertrophié ; l'arc ventriculaire est un peu dilaté. L'oreillette gauche fait une saillie nette dans le champ thoracique droit, réalisant l'image à double contour classique du R.M. Le pédicule vasculaire n'est pas dilaté.

Cette malade, qui présentait un essoufflement modéré, est porteuse d'une température nettement subfébrile. Celle-ci, constatée à l'entrée, s'inscrit régulièrement sur la courbe thermique entre 37°8 et 38°2, 38°4 chaque soir.

L'interrogatoire ne révèle aucune atteinte articulaire récente. La malade n'a pas fait d'angine. Mise au Gentisate le 26 janvier, à raison de 15 grammes par jour, on n'obtient aucune résultat sur la courbe thermique après 20 jours de traitement. La pyrexie s'inscrit toujours suivant le même type.

Le 15 février, on institue un traitement pénicillinique, à raison

de 1.000.000 d'unités d'unités quotidiennement. Cette thérapeutique est continuée pendant 20 jours, mais ne donne pas plus de satisfaction que le premier traitement au Gentisate.

Deux hémocultures ont été pratiquées, le 22 janvier et le 10 février ; elles ont toutes deux été négatives. La V.S. est à 25 %.

Devant l'échec des deux premiers traitements, la malade est alors soumise à la médication anticoagulante. Le T.P. pratiqué avant toute administration d'anticoagulant est de 95 %. Le T.H. est à 12/11. La malade reçoit du Tromexane, selon la règle classique : 3 comprimés le 1^{er} jour ; 2 comprimés le 2^e jour ; 3 demi-comprimés le 3^e jour et les jours suivants. Ce traitement est institué le 8 mars.

Le 12 mars, le T.H. est à 17/12 et le T.P. à 28 %. On continue la médication anticoagulante avec 3 demi-comprimés par jour. Le 14 mars, la malade est agitée, un peu confuse. Un examen montre une réflectivité normale ; mais une certaine raideur de la nuque apparaît. Il n'y a pas de signe de Babinski.

Une P.L. révèle une *Hémorragie méningée*. La médication est arrêtée aussitôt. On soumet la malade à des injections répétées de K Thrombyl et de thrombase : une toutes les deux heures. L'état ne se modifie pas. La température reste toujours fébrile. La malade est de plus en plus plongée dans un état de torpeur qui va s'accroissant.

Le lendemain, un double Babinski apparaît. Le coma est total et la malade meurt le 16 mars.

Cette malade n'avait jamais eu le moindre trouble de la coagulation dans son passé, n'avait jamais présenté la moindre hémorragie. Sa T.A. était de 16/9.

PHLEBITES, PERIPHLEBITES, EMBOLIES PULMONAIRES

Phlébites.

L'apparition des anti-coagulants a totalement modifié la thérapeutique de cette affection.

Auparavant, l'immobilisation en gouttière était l'essentiel de la cure. Cependant, on voyait bien des complications, et surtout, des séquelles importantes que ce repos prolongé contribuait d'ailleurs en partie à créer.

Depuis quelques années, on préconisait la mobilisation précoce à titre prophylactique, dans les suites opératoires et obstétricales.

Toutefois, ces dernières années, grâce aux antibiotiques et à l'introduction des méthodes chirurgicales, la thérapeutique avait fait des progrès. Il faut dire cependant, en ce qui concerne le traitement chirurgical des phlébites, que certaines méthodes telles les ligatures veineuses, existaient depuis longtemps. Mais leur application était restée jusqu'alors exceptionnelle. Quant aux phlébectomies, thrombectomies et aux interventions sur le sympathique, leur acquisition est vraiment récente.

Ces dernières méthodes ne doivent pas, d'ailleurs, disparaître totalement devant les anti-coagulants. Elles gardent des indications (certaines bien précisées, notamment en cas d'échec du traitement anti-coagulant), ou même, elles peuvent être associées à ce dernier.

En particulier, la cure de la phlébite par les anticoagulants doit, autant que faire se peut, s'accompagner de mobilisation. La phlébite étant essentiellement caractérisée par une thrombose, il paraît logique d'utiliser les anticoagulants dans son traitement. Tous les résultats ont confirmé cette façon de voir.

Mais, il faut bien l'avouer, tout n'est pas encore clair en matière de phlébite. Le rôle des différents facteurs pathogé-

niques de cette affection, notamment des facteurs sanguins (qui justifieraient, non plus seulement le traitement *curatif*, mais aussi le traitement *préventif*) est encore discuté.

Le rôle de l'inflammation de la paroi veineuse dans la phlébite fut entrevu par HUNTER et mis en relief par CRUVEILLIER en 1830. Ulérieurement, VIDAL et VAQUEZ adoptèrent cette théorie.

Mais VIRCHOW, de 1846 à 1856, met en évidence l'importance de la stase veineuse et des modifications de la composition sanguine. Il minimise le rôle de l'inflammation.

OSCHNER et DE BAKEY ont récemment essayé de concilier les deux doctrines, ou plutôt, de faire connaître leur valeur propre dans des cas différents. Ils en arrivent ainsi à distinguer :

La *phlébothrombose* et la *thrombophlébite*.

LA PHLÉBOTHROMBOSE se caractériserait par l'absence de lésions inflammatoires de la paroi veineuse. Elle vérifierait la théorie de VIRCHOW. Le caillot est rouge uniquement, plus riche en fibrine ; et surtout, peu adhérent à la paroi veineuse, flottant dans l'intérieur du vaisseau, et laissant un canal marginal. Ce caillot aurait une grande tendance extensive. Il pourrait être multiple.

LA THROMBOPHLÉBITE, à l'inverse est due à l'inflammation primitive de la paroi veineuse. Ces lésions, débutant classiquement dans l'endo-veine, auraient peut-être plus souvent leur origine dans la péri-veine : l'action toxique ou microbienne causale se portant là. REILLY et GRISLAIN ont montré expérimentalement que l'on créait une phlébite, beaucoup plus aisément, en faisant agir les facteurs microbiens ou toxiques sur la pari-veine que sur l'endo-veine. Le caillot ici est mixte, blanc et rouge, très adhérent à la paroi veineuse.

Il est certain qu'il existe des types différents de phlébite. Les unes, à symptomatologie locale minime, mais à grande tendance emboligène, les autres, au contraire, comprenant un risque minime d'embolie, mais un impressionnant cortège clinique local.

En outre, il existe aussi des formes de passage :

Le caillot de la phlébothrombose peut fort bien contracter, lors de son accroissement, des adhérences avec la veine, et entraîner une inflammation secondaire de celle-ci.

-- Mais aussi, une coagulation secondaire peut se produire sur le caillot primitif de la thrombophlébite.

FONTAINE fait remarquer qu'il est très rare que la phlébite soit vraiment microbienne. Pour lui, comme pour VIRCHOW, la thrombose veineuse commence au niveau de petites lésions banales de l'endothélium veineux, provoquées par les causes les plus variées : inflammatoires, toxiques ou allergiques : on en observerait après toute opération. Ce serait la stase, seule, qui les engendrerait. De minuscules conglomérations plaquettaires se produisent ensuite, et, sous l'effet de deux facteurs capitaux, la *stase veineuse* et les *modifications bio-chimiques du sang*, la thrombose proprement dite se constitue.

Cet auteur distingue alors deux cas :

- Le caillot formé se rétracte, et on aura alors le tableau de phlébothrombose qu'il préfère appeler « thrombose emboligène ».

— Le caillot ne se rétracte pas : il obstrue la veine. Adhérent à la paroi, il est à la base des réactions inflammatoires secondaires et c'est la thrombophlébite ou « thrombose adhésive ».

WERTHEIMER souligne, de son côté, le rôle important du *veinospasme* qui favorise l'extension de la thrombose en augmentant la stase, et en facilitant l'adhérence du caillot à l'endothélium. Il ajoute, à ce sujet, qu'« entre la phlébite et la phlébothrombose, il n'y a peut-être qu'une différence dans l'intensité et la durée du veinospasme ».

LERICHE reconnaît, avec FONTAINE, que l'offense endothéliale est constante. Quelle en est l'origine ? Sans nier le rôle de l'infection, il ne pense pas que celle-ci soit en cause de façon constante. Il conclut en faveur d'une *Endothéliose* dont les causes demeurent obscures, mais dont le résultat est d'agglutiner les plaquettes et de libérer la thromboplastine, l'action de celle-ci étant accrue par une fonction hépatique troublée.

Les troubles de la coagulation du sang sont, en effet, ces dernières années, très souvent invoqués. Sans doute les retrouve-t-on fréquemment, mais non constamment, après les accouchements, les opérations et lors d'une foule d'affections spontanées : augmentation du nombre des plaquettes, du taux du fibrinogène (HEUSSER), de la viscosité sanguine (BOLOGNESI), rupture

de l'équilibre thrombine, antithrombine (BOSHAMMER), augmentation progressive selon REHN et HALSE, du taux de prothrombine, notamment du 3^e au 5^e jour (SCHMID) (d'autres, par contre, le déclarent décroissant) ; réduction du temps de rétraction du caillot, production de thromboplastine enfin (produit de la destruction des plaquettes, dont le nombre est augmenté par tout acte opératoire).

Mais d'autres auteurs (SCALP, SOULIER, MONSANGEON) sont beaucoup moins affirmatifs.

On a même proposé des tests pour déceler les troubles d'hypercoagulabilité, ainsi que nous l'avons dit plus haut : tests de tolérance à l'héparine *in vivo* (DE TAKATS et GILBERT) et *in vitro* (WAUGH et RUDDICK). Hyperfrinémie (FAVRE-GILLY).

Mais FONTAINE, et à Lyon, FAVRE-GILLY, expriment à ce sujet la même opinion selon laquelle une hypercoagulabilité sanguine affirmée par le laboratoire n'implique pas une raison formelle de crainte, pas plus que son absence, une certitude de sécurité.

Il ne semble donc pas avoir été possible jusqu'à présent, de trouver des tests permettant d'affirmer que tel ou tel sujet fera une thrombose. C'est bien regrettable, surtout dans le domaine chirurgical ou obstétrical où il serait intéressant et utile d'appliquer une thérapeutique anti-coagulante préventive et vraiment rationnelle.

Périphlébites.

En réalité, elles ne sont que des phlébites des veines superficielles, mais avec un pouvoir embolique beaucoup plus faible (GERSON).

Nous avons eu cependant connaissance de mort brutale observée au cours de phlébites superficielles. Il semble bien que de ce fait, celles-ci doivent être soumises à la médication anti-coagulante. Cependant, nous avons toujours été frappé de l'action nettement moins efficace de cette médication dans cette localisation superficielle de l'inflammation et de la thrombose endoveineuse.

Embolies pulmonaires.

Pratiquement, elles sont toujours la conséquence d'une phlébite. MORTON, MAHONEY et MIDER pensent qu'un phlébitique aurait 25 % de chances de faire une embolie pulmonaire et 6 % de chances d'en mourir. Si, cependant, il a déjà eu un embol, ces pourcentages passent respectivement à 44 et 18 %.

Assez souvent, il arrive qu'au moment où se produit l'embolie, la phlébite n'ait donné lieu à aucun signe local ; cela paraît logique, puisque les phlébites génératrices d'embolies, sont le plus souvent, les phlébites à caillot non adhésif, et, par là même, non obstructif.

Ces circonstances, qui se rencontrent souvent en milieu chirurgical, se retrouvent tout autant en milieu médical, où l'importance des phlébites latentes chez les cardiaques a été soulignée par LENÈGRE, MATHIVAT, CAROUSO et DE BRUX (1948). Ces auteurs ajoutent qu'il serait possible que les infarctus des cardiaques aient pour cause les mêmes facteurs, stase et hypercoagulabilité, que leurs phlébites, et, évoluent, parallèlement à celles-ci. C'est ainsi qu'on pourrait parler d'une maladie polythrombosante.

D'autres auteurs (GERSON notamment), pensent que l'embolie pulmonaire pourrait provenir non plus d'un fragment de caillot, mais d'une sorte de décharge de produits coagulants (thrombine, thromboplastine) à partir d'un foyer phlébitique.

Une thrombose intra-cardiaque droite pourrait aussi provoquer l'embolie pulmonaire.

L'infarctus pulmonaire aurait encore, comme origine possible, le développement d'une thrombose artérielle locale sur des lésions d'artério-sclérose.

Mentionnons cependant que certains auteurs (LENÈGRE et NEEL entre autres) insistent sur la fréquence relative des embolies pulmonaires sans infarctus consécutif.

LÉGER et FRILEUX ont émis l'hypothèse que l'angoisse des phlébitiques serait provoquée par des micro-embolies à répétition sans infarctus.

N'oublions pas, enfin, l'importance relative des embolies pulmonaires dans les cas médicaux par rapport aux cas chirurgicaux. Cette importance est appuyée par une statistique du

Massachussets Hospital, où de 1936 à 1945, sur 45.523 cas médicaux, il y eut 0.60 % d'embolies pulmonaires, contre 0.24 % sur 96.642 cas chirurgicaux.

Mais on entrevoit, déjà, quelles que soient les pathogénies invoquées, l'utilité de la thérapeutique anticoagulante.

Les anti-coagulants dans les phlébites.

On rencontre des phlébites principalement dans trois séries de circonstances :

- après une intervention chirurgicale.
- après un accouchement ou un avortement.
- au cours de certaines affections médicales, parfois même d'apparence spontanée.

Si l'on veut pratiquer une thérapeutique préventive, il est évident qu'on ne pourra l'appliquer que dans les deux premiers cas. Par contre, dans tous les cas, on pourrait instituer un traitement curatif par les anticoagulants.

BEST, MURRAY, JAKES et PERRET, en 1937, ont démontré expérimentalement l'effet des anticoagulants sur les thromboses veineuses. Ces derniers prouvèrent que si l'on pouvait provoquer des thromboses dans presque tous les cas, par certaines manipulations des parois veineuses chez le chien normal, on n'en obtenait par contre qu'un faible pourcentage après les mêmes traumatismes chez les chiens héparinés. Les expériences de BEST, COWAN et MAC LEAN, en 1938, furent confirmatives.

Puis, en 1943, RABINOVITCH et PINES montrent chez le chien que l'héparine a aussi un pouvoir curatif sur la thrombose constituée.

Des résultats semblables furent aussi obtenus avec le dicoumarol, notamment en France, en 1945, par VARANGOT et VASSY sur des lapins. OLIVIER et MATTEL, KIESEWATTER et SCHUMACKER, en 1948, font remarquer l'efficacité égale du dicoumarol et de l'héparine.

En clinique, les anticoagulants furent utilisés avant même que l'on ait les résultats de l'expérimentation chez l'animal.

Dès 1937, CRAFOORD en Suède, puis en 1938, MURRAY à Toronto, firent les premiers essais thérapeutiques de l'héparine comme traitement curatif des thromboses chez l'homme.

Le dicoumarol à son tour est employé en 1942 par ALLEN, BARKER et WAUGH.

Ce furent successivement tous les anticoagulants à mesure de leur découverte qui furent essayés.

Examinons maintenant quelques résultats obtenus par différents auteurs, parmi bien d'autres.

ALLEN, BARKER et WAUGH rapportent une statistique d'utilisation préventive du dicoumarol chez 374 opérés. Ils notent 31 hémorragies dont 3 mortelles, 2 thromboses seulement.

Puis, une nouvelle statistique des mêmes auteurs concernant 497 opérés est publiée. Il n'y a que 4 thromboses.

En 1942, BAUER, sur 38 phlébites localisées au mollet, note une guérison rapide dans tous les cas, une réduction certaine de l'alitement, et, sur 13 cas de phlébite étendue à la cuisse, 1 seul décès par embolie pulmonaire.

La même année, PRIESTLEY emploie préventivement l'héparine chez 63 opérés qui avaient eu auparavant des embolies pulmonaires. Il n'y eut que 2 embolies.

Sur 400 opérés, que MURRAY traite préventivement il n'eut aucune phlébite, alors que selon le pourcentage habituel, il aurait dû s'en produire de 2 à 4 %.

Il n'est pas possible de ne pas citer ici les statistiques de ZILIAKUS, tant elles sont éloquentes. Cet auteur traite les trois quarts des 1.158 thromboses survenues entre 1940 et 1944 chez 256.282 opérés et compare les résultats avec le dernier quart soigné par la thérapeutique classique.

— *Groupe traité* : 576 malades :

- 3 décès dont 2 hors de l'action de l'héparine.
- 7,6 % d'embolies pulmonaires (la plupart après arrêt de l'héparine).
- 2,2 % d'extension à l'autre membre.
- 8 à 10 jours de lit.
- 6 à 10 jours de température.

— *Groupe non traité* : 274 malades :

- 20 décès.
- 34 % d'embolies pulmonaires.
- 31 % d'extension à l'autre membre.
- 36 jours ou plus de lit.
- 23 jours de température en moyenne.

PORTES, VARANGOT et VASSY, sur 40 phlébites traitées n'ont qu'une embolie pulmonaire au cours du traitement.

ALLEN, HINES, KVALE et BARKER, en 1947, rapportent les cas de 1.513 opérés (surtout interventions pelviennes et vasculaires, sur thrombose notamment) traités préventivement. Ils estiment en comparant avec un nombre égal d'opérés de même type avant l'application des anticoagulants qu'ils ont évité 250 phlébites et 85 décès par embolies pulmonaires.

WISE, LOKER et BRAMBEL, en 1949, ont établi la proportion de complications vasculaires survenues chez 9.250 opérés non traités, soit 1,2 % et 3.504 opérés traités, soit 0,0018 %.

DUFF en 1950, estime que les anticoagulants donnent dans 96 % des cas de phlébite, une amélioration très rapide.

Sur 440 phlébites traitées de 1940 à 1949 par l'héparine, BAUER ne rapporte que 2 décès, alors que dans une de ses statistiques antérieures aux anticoagulants, la proportion était de 18 %.

- A LYON, FAVRE-GILLY, BOREL-MILHET, BRUEL et GARNIER font, en 1950, une étude sur 50 cas de phlébites :

- Il n'y a pas de mortalité par embolie.
- 24 % d'embolies (toutes les embolies, même légères, sont comprises).
- 8 % de phlébites à bascule.

- C. BOURDE publie, en 1952, une statistique sur 143 cas de thrombose veineuse des membres traités par les anticoagulants où il étudie ses résultats, selon les différents stades où il a vu les malades. Malgré certains cas rares, où il montre que la thérapeutique anticoagulante a été partiellement ou totalement inopérante, il n'en conclut pas moins que : « Le traitement anticoagulant est certainement le meilleur comme le plus logique que l'on puisse opposer aux thromboses veineuses des membres » et que « les résultats obtenus par ce traitement dans les thromboses veineuses des membres sont d'autant plus souvent excellents que le diagnostic a été posé plus tôt ».

Puis les statistiques se multiplient et elles sont toutes aussi favorables à l'action des anticoagulants dans le traitement des phlébites.

MODE D'ACTION DES ANTICOAGULANTS

Dans les phlébites et périphlébites :

Les données de l'expérimentation et de la clinique prouvent aujourd'hui que les anticoagulants agissent en arrêtant la propagation de la thrombose.

Appliqués le plus précocement possible, ils provoquent la lyse du caillot et une reperméabilisation du vaisseau (BAUER, LOEWE et HIRSH, OLIVIER).

De plus, ils inhiberaient l'exsudation du plasma et la coagulation de cet exsudat. Ainsi seraient diminuées l'importance et la dureté de l'œdème, qui serait rendu, de ce fait, plus facilement résorbable.

Dans les embolies pulmonaires :

— L'importance des anticoagulants comme prophylaxie de cette affection est grande, surtout en ce qui concerne les cas où il s'agit d'une « maladie polythrombosante » ou d'une décharge de substances coagulantes. On a vu que l'usage des anticoagulants dans les phlébites avait réduit de façon sensible la fréquence de l'embolie pulmonaire comme complication de cette maladie. Là-dessus, toutes les statistiques sont formelles.

— Comme traitement curatif, les anticoagulants ont encore un rôle, en évitant la constitution d'un caillot secondaire autour de l'embol. Leur action anti-exsudative n'est pas sans importance elle aussi. Enfin, il est certain que grâce à eux la température baisse rapidement.

— Cependant, nous ne manquerons pas d'insister ici, sur une modalité bien particulière de l'application du traitement anticoagulant dans les thromboses artérielles pulmonaires. Certains auteurs, et en particulier, DE GENNES et BEAUMONT depuis 1952 en France, insistent tout spécialement sur les dangers du traitement anticoagulant *pendant la période d'hypocoagulabilité qui suivrait la constitution des thromboses pulmonaires artérielles*. Ces auteurs signalent que cette hypocoagulabilité existe dans plus de 80 % des cas, débute vers la 24^e heure pour atteindre son maximum au cours de la 72^e heure. Ils rapportent deux cas d'hémorragies survenues au cours d'embolies pulmonaires traitées par le tromexane. Ils montrent bien qu'il ne s'agissait pas

d'accidents provoqués par un surdosage du tromexane, mais, avant tout, par l'hypocoagulabilité secondaire aux embolies pulmonaires. On conçoit, en effet, aisément, que lorsque cette hypocoagulabilité existe, le traitement par les anticoagulants, même administrés à des doses très prudentes, risque d'être très dangereux. Ces mêmes auteurs, loin d'en tirer des conclusions hostiles au traitement de cette affection par les anticoagulants, proposent, en conséquence, de vérifier les modifications de la crase sanguine, non seulement par des dosages de prothrombine, mais aussi, par le test de tolérance à l'héparine *in vitro* pour juger de l'effet de l'hypoprothrombinémie sur la coagulabilité. Ils montrent ainsi le bien fondé des opinions de SOULIER et LE BOLLOCH à ce sujet.

Dans les séquelles de phlébites :

DONZELOT et KAUFFMANN, LOUVEL et LAUBRY ont signalé l'action des anticoagulants sur les séquelles des phlébites. Sans doute, l'effet est moins spectaculaire que dans la plupart des phlébites, mais il est indéniable sur les raideurs articulaires. Il fait, en outre, au moins provisoirement, régresser l'œdème.

Nos observations.

Nous rapportons 20 observations de malades traités en milieu hospitalier. Sur ces 20 observations, nous avons eu :

- 8 cas de phlébites simples non compliquées.
- 5 cas de phlébites itératives « à bascule ».
- 4 cas de périphlébites.
- 3 cas de phlébites compliquées d'infarctus pulmonaire.

Si la plupart de ces phlébites ont des étiologies classiques, étant apparues, après une intervention chirurgicale, après un accouchement, sur un membre variqueux ou bien porteur d'une plaie infectée, nous tenons à faire remarquer, cependant, que : 2 fois, l'affection s'est manifestée chez des malades au cours d'un épisode fébrile d'origine grippale (obs. 29 et 34) ; une fois, au cours de l'hospitalisation d'une malade pour légère insuffisance cardiaque (obs. 36) ; et 2 fois, enfin, sans cause décelable possible (obs. 26 et 33).

Quant aux 3 autres cas de phlébites compliquées d'infarctus pulmonaire, s'il s'agissait chaque fois d'opérés récents, nous noterons pourtant que 2 fois, l'infarctus est apparu comme le premier symptôme (obs. 24 et 31) ; la phlébite s'étant manifestée plus tardivement.

La plupart du temps, seul le traitement anticoagulant fut appliqué. Nous lui avons adjoint les antibiotiques dans 5 cas seulement, lorsque les signes infectieux paraissaient très importants.

Le plus souvent, également, nous n'avons utilisé que le tromexane. C'est-à-dire 15 fois sur 20 (obs. 26, 28, 29, 30, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 et 43). Les 5 autres fois, nous avons associé les anticoagulants de la façon suivante : dans 4 cas, nous avons commencé par mettre le malade d'abord à l'héparine pour poursuivre le traitement par le seul tromexane (obs. 24, 25, 27, 33). (C'était parce que nous avions vu le malade immédiatement après le début de sa maladie). Dans 1 cas, nous avons dû essayer, successivement, plusieurs anticoagulants (obs. 31) devant l'insuccès de notre thérapeutique. Nous avons d'ailleurs toujours pu mettre en œuvre notre traitement dans les premiers jours de l'affection, hormis 3 cas de phlébites simples (obs. 26, 34, 36). Dans ces 3 observations, nous n'avons mis les malades aux anticoagulants qu'un mois après l'apparition des premiers symptômes, puisque ce n'était qu'à ce moment-là, qu'ils nous avaient été adressés. Nous n'avons fait dans la conduite du traitement, aucune différence entre ces divers cas.

Contrairement à ce que nous pratiquions au début de l'ère des anticoagulants, où, dès que la médication était donnée, nous mobilisions le membre malade, nous n'avons commencé cette mobilisation que lorsque le malade *était devenu réellement hypocoagulable*, c'est-à-dire dès que l'hypocoagulabilité vraie était manifeste et durable (2 tests de laboratoire à 2 ou 3 jours d'intervalle chacun en faisant foi également). En fait, comme dans nos 20 cas, nous avons obtenu cette *hypocoagulabilité durable*, 18 fois en moins de 10 jours, nous avons donc mobilisé précocement ces 18 malades ainsi que le recommandent tous les auteurs, et notamment C. BOURDE. Deux fois, par contre (obs. 27 et 31), nous n'avons jamais pu atteindre cette hypocoagulabilité. Ces malades sont pourtant du nombre de ceux que nous avons vu le plus précocement.

NOS RÉSULTATS

Tout d'abord en ce qui concerne l'ensemble de nos 20 observations, nous constatons que nous n'avons eu *aucun décès*, et *qu'aucun malade au cours même de son séjour à l'hôpital, n'a fait de complications emboliques*.

L'analyse plus détaillée nous montre si l'on y prend garde que nos 20 cas se classent en 2 groupes :

une série de 16 malades dont les résultats sont très satisfaisants.

— une autre série de 4 où l'échec de la médication est certain.

LES EFFETS HEUREUX DES ANTICOAGULANTS

(Obs. 24, 25, 26, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43).

Nous n'étudierons pas en détail, les effets du traitement sur la température, la douleur, les œdèmes, les complications et les séquelles, puisque c'est un fait connu et admis par tous aujourd'hui.

Nous constaterons simplement que la moyenne d'hospitalisations de ces 16 malades fut de 26 *jours*. Le maximum ayant été de 37 *jours* pour 3 malades (obs. 24, 25, 42), le minimum de 13 *jours* pour 2 malades (obs. 33, 34). La malade de l'observation 36 qui, en fait, a passé 60 jours dans le Service, n'y est demeurée, en réalité, que 35 jours pour sa phlébite. Par conséquent, qu'il s'agisse d'une thrombose d'origine chirurgicale, obstétricale, gynécologique ou survenant après un accident phlébitique du membre opposé, ou enfin apparaissant comme primitive (ou même de vieille date : obs. 34), *tous nos malades ont quitté le Service au plus 37 jours* après leur entrée pour cette affection.

Ce chiffre moyen de 26 jours d'hospitalisation peut sembler défavorable par rapport à ceux qu'ont publiés d'autres auteurs. FAVRE-GILLY, en effet, parle de 15 jours, et GARNIER (dans sa thèse) de 12 jours. Mais nous ferons remarquer que nous parlons ici de *durée totale d'hospitalisation*, c'est-à-dire que nous ne prenons pas pour critère le jour où le malade voit ses signes cliniques totalement amendés ; mais bien, le jour où il quitte

réellement le Service. On sait bien qu'il s'écoule le plus souvent plusieurs jours en pareil cas, parfois même une bonne semaine (surtout pour les malades qui ont réagi un peu moins rapidement), avant qu'on laisse sortir un malade entré pour phlébite; afin de s'assurer du caractère bien définitif de sa guérison. On peut donc bien affirmer que dans ces 16 cas les anticoagulants ont donné des résultats satisfaisants et conformes à ce que publient tous les auteurs.

Pour ce qui est des séquelles, nous voyons que 8 malades, soit la moitié, ont été totalement rétablis (obs. 24, 28, 33, 34, 35, 37, 40 et 42), sans séquelles d'aucune sorte. Les 8 autres (obs. 25, 26, 29, 32, 36, 38, 41 et 43) tout en ayant été guéris ont conservé quelques petits troubles résiduels, soit un œdème discret (25, 26, 36, 38), soit une petite induration veineuse (32, 41, 43), soit enfin une très légère douleur (29). Deux malades de ce dernier groupe sont venus se montrer à notre consultation après leur départ. L'un, 1 mois après (obs. 25) ; l'autre, jusqu'à 4 mois après (obs. 38). Chez tous deux, il n'y avait non seulement aucune extension du léger œdème persistant à la fin du traitement, mais bien plus, le premier (obs. 25) avait repris son travail qui l'obligeait à rester debout 8 heures par jour, et le second (obs. 38) a vu cette infiltration disparaître petit à petit. A sa dernière visite au bout de 4 mois, il n'en restait plus traces.

On peut donc dire que nos résultats pour l'ensemble de ces 20 malades sont de 40 % d'*excellents résultats sans séquelles*. Si l'on rapproche ce chiffre de celui de *Bourde C.* qui est de 44 %, on voit que nous sommes très proches des chiffres de cet auteur.

Quand nous aurons enfin ajouté que seuls deux malades parmi ces 16 observations ont eu des antibiotiques associés à leur traitement anticoagulant (obs. 36 et 43), nous pouvons bien reconnaître, là, une réussite due presque exclusivement aux anticoagulants.

Mais nous ne voudrions pas nous étendre davantage sur des faits aujourd'hui démontrés. Il nous paraît plus intéressant d'étudier dans ce lot où les anticoagulants ont paru vraiment efficaces, quel était le terrain sur lequel ils ont dû agir et quels furent les délais nécessaires quand il leur a fallu le modifier.

— 11 malades étaient nettement hypercoagulables (taux de prothrombine, test à l'héparine confrontés) avant tout début de traitement (obs. 24, 25, 26, 29, 32, 33, 34, 36, 37, 42, 43).

3 avaient des tests accusant une hypocoagulabilité, mais ces malades avaient reçu auparavant des anticoagulants (obs. 38, 40, 43).

2, enfin, étaient d'emblée hypocoagulables sans avoir reçu de médication (obs. 28 et 35).

Pour nos onze malades hypercoagulables à l'entrée, nous avons à faire à des hospitalisés, qui tous, *sauf celui de l'observation 33*, sont venus à l'hôpital à la phase d'hypercoagulabilité décrite par BEAUMONT et LENÈGRE dans les thromboses veineuses. Mais, le malade de l'obs. 33, par contre, étant au deuxième jour de sa maladie aurait dû selon les mêmes auteurs, se trouver à la période de l'hypocoagulabilité. Il était, au contraire, hypercoagulable (T.P. 100 %, T.H. 9/10). Il est vrai que BEAUMONT et LENÈGRE spécifient bien que cette phase *n'est pas absolument constante*.

Quant aux effets des anticoagulants sur cette hypercoagulabilité, ils ont été rapides, puisque 10 sur 11 de ces malades sont devenus *hypocoagulables entre 5 et 12 jours au maximum*. Ils le *sont tous restés*, y compris le malade de l'observation 34, qui a été vu, rappelons-le, 2 mois et demi après le début de sa phlébite. Cela confirme bien le fait que cette *hypercoagulabilité tardive persiste fort longtemps*. Pourtant ce malade fut de ceux qui ont été très vite hypocoagulables (5 jours). Cela nous prouve, semble-t-il, plus que tout *la nécessité, voire même l'urgence de l'emploi du traitement anticoagulant dans les thromboses veineuses*. En tout cas, avec l'observations 34, nous pouvons bien dire que, *même tardivement entrepris, ce traitement reste efficace*, donc encore nécessaire.

Rappelons ici, pour appuyer cette assertion, le cas du malade de l'observation n° 51. Ce malade, que nous n'avons pas compté dans nos statistiques, car il fut traité en dehors du Service, présentait une phlébite du membre inférieur gauche, apparue après un traumatisme important, des deux os de cette jambe. Depuis *deux mois, il était immobilisé* en gouttière. Sa phlébite n'avait pas été traitée par les anticoagulants. On conseille cependant, le lever prudent puisque sa thrombose remontait à plus de 60 jours.

Le lendemain, alors que le malade est transporté pour un examen radiologique, il constitue, sur la table même de radiologie, *une embolie pulmonaire*.

On le met immédiatement au traitement anticoagulant. Il devient rapidement hypocoagulable. On poursuit la médication (tromexane) pendant de longs mois. Ce malade n'a pas refait de nouvel accident, malgré la mobilisation entreprise dès que son hypocoagulabilité fut manifeste.

En ce qui concerne les trois malades, qui avaient déjà reçu des anticoagulants, lorsque furent pratiqués leurs tests, nous ne pouvons évidemment rien dire sur leur terrain. Toutefois, nous pouvons considérer que l'un d'eux (obs. 40) était, sans doute, hypocoagulable avant tout traitement. Il lui a suffi, en effet, de recevoir 3 comprimés de tromexane pour avoir un T.P. à 5 % avec un T. H. à 15/9. Il s'agissait d'une femme qui a présenté une légère hématurie et une ecchymose de la fesse gauche au cours de son traitement.

La malade de l'observation 35, faisant partie avec le malade de l'observation 28, du groupe de ceux qui étaient hypocoagulables à l'entrée (et sans aucun traitement), semble bien vérifier l'existence de cette phase d'hypocoagulabilité secondaire de BEAUMONT et LENÈGRE. En effet, elle a été vue *le premier jour de sa maladie*, et avait un T. P. à 48 % et un T. H. à 15/11. Mais pour le malade de l'observation 28, n'étant entré *qu'au 15^e jour*, s'il était bien hypocoagulable, on ne saurait, pour lui, faire état, de cette même cause. Ces 2 malades ont été mis au tromexane, avec une surveillance très attentive, mais aucun d'eux ne fit d'accident hémorragique. Toutefois, il paraît intéressant de noter que le malade 28, malgré son hypocoagulabilité de l'entrée (facilement entretenue) a cependant mis 28 jours pour guérir. Il est donc resté davantage dans le Service que la moyenne des malades de son groupe !



Mais, il est bien évident que si les réponses d'hypo ou d'hypercoagulabilité du malade sont absolument nécessaires à connaître pour la conduite du traitement anticoagulant, elles ne correspondent pas forcément à la réussite ou à l'échec de cette thérapeutique sur les thromboses.

Nous en aurons la meilleure preuve dans l'analyse de nos 4 échecs.

LES ÉCHECS DE LA THÉRAPEUTIQUE

Si nous examinons de près ce groupe de nos 4 malades, que l'on peut considérer comme n'ayant pas réagi aux anticoagulants, on s'aperçoit qu'il faut séparer nos observations en deux parties avec :

d'une part, les malades qui, tout en étant devenus hypocoagulables, n'ont pas eu d'amélioration nette par ce traitement (obs. 30 et 39).

— d'autre part, ceux qui, non seulement n'ont pas eu la moindre amélioration, mais qui sont restés hypercoagulables, malgré un traitement prolongé (obs. 27 et 31).

Malades ayant été hypocoagulables :

Le malade de l'observation 30 était atteint de phlébite du membre inférieur droit. Trois mois auparavant, il avait eu une affection semblable au membre inférieur gauche. Un traitement au tromexane, pratiqué alors à domicile par son médecin en avait amené la guérison en un mois (laissant persister cependant quelques séquelles douloureuses). Pour sa phlébite du M. I. D., le malade reçoit, tout d'abord, un traitement anticoagulant insuffisant pendant quelque temps (3 jours par semaine). Il est enfin hospitalisé. Trois jours après son entrée, l'hypocoagulabilité est obtenue (T. P. 15 % et T. II. 22-8) et est constamment maintenue. Au bout d'un mois et demi d'hypocoagulabilité, s'il n'y a aucune aggravation, nous n'obtenons pourtant *aucune amélioration locale*. Une phlébographie, pratiquée par le Dr MELEY, ayant révélé une absence totale de circulation profonde et une interruption en 2 segments de la circulation superficielle, ce dernier procède à une *phlébectomie segmentaire* sur 8 centimètres avec large sympathectomie péri-artérielle (le 4-12-52).

En moins d'un mois (31-12), l'amélioration constatée est considérable, malgré une petite infiltration du M. I. D. persistante. Dans les suites opératoires, on reprend la thérapeutique anticoagulante devant un tableau de crise abdominale aiguë, à siège pelvien et à type de colique que le malade présente, le lendemain de l'intervention.

L'échec des anticoagulants apparaît d'autant plus net que le traitement chirurgical a été suivi d'un plein succès. Toutefois, nous remarquerons que, d'une part, dans les suites immédiates

post-opératoires, les anticoagulants ont certainement joué un rôle important, et que, d'autre part, il s'agissait ici, d'un malade chez lequel cette thérapeutique avait été *mal administrée dans les premiers jours de sa maladie*. Cela frappe d'autant plus, que lors de sa première atteinte au M. I. G., quelques trois mois auparavant, ce même malade, traité par des doses convenables d'anticoagulants, avait présenté de bons résultats.

Sans vouloir mettre notre échec, uniquement sur le compte d'une fausse manœuvre thérapeutique, nous profitons de cet exemple pour insister sur *la nécessité impérative qui oblige tout médecin qui a décidé d'entreprendre cette thérapeutique chez un thrombotique, de la poursuivre selon les règles bien codifiées aujourd'hui* ; non seulement sous peine d'accidents, mais aussi, *sous peine d'inefficacité*.

Cependant, si pour ce malade, nous pouvons incriminer une faute de thérapeutique, il en va tout autrement pour ce qui est de l'observation 39, où nous avons trouvé notre deuxième échec, malgré une constante hypocoagulabilité.

Il s'agissait d'une femme dont la phlébite superficielle remontait à 9 jours avant son hospitalisation. Elle était apparue brusquement et sans cause décelable. En 3 jours, la malade était hypocoagulable (et de façon très nette : plusieurs tests à l'héparine accusant des temps de coagulation à 30' pour des taux de prothrombine à 10 % et 18 %).

Malgré cela, après 1 mois et demi d'hospitalisation, la température se maintient au-dessus de 37°5, et pourtant, nous avons adjoint les antibiotiques (auréomycine 1gr. 50 par jour), aux anticoagulants. Devant la persistance de l'état fébrile et des signes locaux, on fait procéder à la *ligature de la saphène interne* (24-11-53 - D^r COTTIER), tout en continuant le tromexane.

La guérison totale est alors très rapidement obtenue. La malade quitte le Service le 8-12-53, soit 15 jours après l'intervention.

L'effet des anticoagulants pour avoir été certain et manifeste sur la coagulation de la malade, a cependant été nul sur l'évolutivité de sa phlébite. Nous ne pouvons pourtant pas penser ici, ni à une mauvaise manœuvre thérapeutique, ni à un déclenchement trop tardif de cette dernière. Il s'agit bien d'un cas de véritable insuccès, comme tous les auteurs en ont signalé et pour lesquels les ressources chirurgicales sont d'un grand secours.

Malades étant restés hypercoagulables :

Ici, l'opposition est nette entre ces deux nouveaux échecs et les deux autres dont nous venons de faire l'analyse.

Nos 2 malades (obs. 27 et 31), non seulement, n'ont pas eu d'amélioration de leurs signes locaux, mais en plus, ont présenté une hypercoagulabilité *tenace et inattaquable*.

Dans les 2 cas, il s'agissait d'opérés récents, qui ont été atteints de véritable maladie polythrombosante. Tous deux ont fait des phlébites et des infarctus pulmonaires à répétition. Chez l'un (obs. 31), l'infarctus est apparu comme la première manifestation de sa polythrombose, la phlébite s'étant déclarée ultérieurement. Toutefois, en interrogeant le malade, on s'apercevait que, lors de la constitution de son infarctus pulmonaire, il avait présenté une douleur nette mais fugace d'un mollet, douleur à laquelle il n'avait pas été attaché d'importance, puisqu'aucun désordre apparent ne s'en était, localement, suivi.

Pour ces 2 malades, nous avons employé l'héparine, ainsi qu'il se doit dans les thromboses emboligènes. Ayant même pratiqué l'héparinisation de renfort ainsi que le recommandent FAVRE-GILLY et ses collaborateurs, nous pouvons bien parler d'échec de la médication en face d'une hypercoagulabilité irréductible. Le malade de l'observation 31 a été mis également aux différents anticoagulants, et nous avons même essayé, chez lui, un choc avec le T. A. B., pour essayer de vaincre cette hypercoagulabilité. Rien n'y fit. Bien des auteurs ont signalé le fait qu'ils existe parfois une résistance des malades au dicoumarol et à ses dérivés ; mais, à notre connaissance, ils signalent tous que l'héparinisation en vient à bout. Ce ne fut pourtant pas le cas ici, malgré des doses allant jusqu'à 500 mmg. par jour d'héparine, pendant 14 jours, succédant à 400 mmg. par jour, depuis 7 jours (obs. 31). Tout s'est donc passé dans ces 2 cas, comme si, les malades étant dans leur phase d'hypercoagulabilité à large échéance, celle-ci était particulièrement tenace, et ne semblait vouloir céder que d'elle-même avec le temps.

On ne saurait invoquer l'institution trop tardive du traitement qui fut, au contraire, institué dès l'apparition du premier symptôme. Il ne s'agit pas non plus d'une résistance au tromexane, acquise au cours du traitement, mais bien d'*état réfractaire dès le début*. Etat, dont SOULIER, entre autres, a signalé l'existence.

Il s'agit, semble-t-il, d'un véritable syndrome d'hypercoagulabilité sur lequel tout traitement anticoagulant s'avère absolument sans action, au moins pour faire baisser la coagulation. Peut-être a-t-il une influence heureuse, cependant. Car ces 2 malades, tant qu'ils ont été soumis à *l'immobilisation et à la médication anticoagulante* n'ont pas fait de complications.

En effet, tandis que l'un des malades (obs. 27) a consenti à se soumettre à nos prescriptions, de *repos absolu et d'immobilité totale* (que nous avions exigé de lui devant sa troublante hypercoagulabilité) l'autre (obs. 31) n'a voulu y consentir. Les résultats ne se firent pas attendre longtemps. Alors que le premier a vu sa phlébite régresser petit à petit, après 2 mois d'hospitalisation, *sans aucun incident*, le second *par indocilité*, et malgré *notre avis formel*, a tenu à quitter le Service. Il constituait, *le soir même, une phlébite du M. I. G.* Il n'avait eu, lui non plus, pourtant, aucun accident, tant qu'il était demeuré immobile dans le Service.

Nous voudrions donc, surtout retenir, de ces deux exemples, que l'hypercoagulabilité rebelle et manifeste de la maladie polythrombosante doit inciter à la plus grande prudence. Sans vouloir inférer par là, que l'hypercoagulabilité est un test de thrombose à venir, surtout pour les malades qui sont des opérés récents (ce qui n'est pas notre pensée), nous ne pouvons nous empêcher de croire à l'instar de ces deux observations, qu'elle doit dicter la plus grande réserve lorsqu'elle apparaît (et *persiste malgré la médication anticoagulante*) au cours de thromboses déclarées et récidivantes. Ne se retrouve-t-on pas d'ailleurs ici, comme avant l'ère des anticoagulants ? Ne doit-on pas, alors revenir à l'essentiel de ce qu'était la thérapeutique de la thrombose : *l'immobilité absolue* ?

Nous avons beaucoup insisté là-dessus ; mais nous voudrions, au risque de nous répéter, bien établir que *le malade n'est pas à couvert pour peu qu'on lui administre des anticoagulants*. Surtout si on le fait sans de rigoureux contrôles de laboratoire ; et précisément, si, par impossibilité matérielle de ces contrôles, jointe à la crainte du danger réel de voir apparaître des hémorragies, on donne des doses d'anticoagulants nettement insuffisantes, en quantité et en durée. Cette manière d'agir n'est pas malheureusement si rare, et trop nombreux sont encore les traitements de thromboses veineuses où les anticoagulants ne sont donnés que quelques jours.

Conclusions.

Malgré de *rare*s, mais trop certains *échecs*, les résultats de la thérapeutique anticoagulante, dans les phlébites et les thromboses veineuses, sont véritablement remarquables.

La médication anticoagulante doit toujours être contrôlée par des examens de laboratoire (un test à l'héparine et un taux de prothrombine). Nous n'avons jamais entrepris la moindre mobilisation avant que le laboratoire nous ait permis d'affirmer que cette hypocoagulabilité avait été obtenue. De ce fait, nous n'avons jamais eu d'accident.

L'existence d'une hypercoagulabilité rebelle venant d'un état réfractaire, montre tout l'intérêt de ces examens, et les dangers que représente pour un malade un lever non étayé par un taux de prothrombine et un test à l'héparine satisfaisants. Un tel malade étant exposé aujourd'hui, aux mêmes accidents qui pouvaient survenir, au cours des thromboses veineuses, avant l'ère des anticoagulants.

En cas d'échecs confirmés du traitement anticoagulant, la thérapeutique chirurgicale reprend ses droits. Elle est alors d'une grande utilité.

INFARCTUS DU MYOCARDE

Si la thérapeutique anticoagulante n'est pas discutée dans les phlébites, malgré certains échecs, et malgré la possibilité d'autres thérapeutiques, dans certains cas, il en va tout autrement pour l'infarctus du myocarde. Peut-être cela tient-il à la symptomatologie, avant tout fonctionnelle de cette affection, et qui, pour cette raison, permet moins facilement de juger les effets de cette médication dans cette maladie ?

De toute façon, si les statistiques d'il y a 6 ou 7 ans étaient toutes favorables aux anticoagulants dans l'infarctus du myocarde, on est loin de rencontrer la même unanimité aujourd'hui. Certains auteurs vont même jusqu'à considérer leur rôle comme néfaste.

Mode d'action des anti-coagulants.

— Avant tout, on trouve dans l'infarctus, un thrombus artériel. Les anticoagulants doivent donc logiquement pouvoir agir sur le thrombus, sinon pour le dissoudre, au moins pour limiter son extension.

— Puis, on trouve une zone privée de circulation par l'oblitération de l'artère : zone d'ischémie et d'infarctissement. Il n'est pas sûr du tout que les anticoagulants puissent avoir une action sur ce foyer d'infarctissement. Mais on peut faire remarquer que, dans cette zone, le sang ne peut parvenir que par des anastomoses, qui doivent être le plus dilatées possible. Les partisans des anticoagulants tiennent alors pour utile à cette dilatation, le caractère vaso-dilatateur de cette médication et surtout du dicoumarol (GILBERT et NALEFSKI - 1949).

— Ensuite, on assiste à la formation d'un thrombus mural intra-cavitaire dans plus de 50 % des cas. Ce thrombus est le

point de départ d'embolies multiples, et les anticoagulants semblent devoir, ici, être un traitement préventif efficace.

On assiste, aussi, souvent à la formation de nouveaux infarctus. KATZ, en 1950, établit que sur 82 décès survenus au cours des deux premiers mois, suivant l'infarctus, 34 étaient dûs à un nouvel infarctus. Il est logique de penser que les anticoagulants pourront limiter la formation de nouvelles thromboses coronaires. Ils peuvent aussi empêcher l'extension du premier infarctus.

— Enfin, et surtout, les complications de phlébites et d'embolies pulmonaires, complications qui surviennent au cours du repos au lit imposé par un infarctus, doivent, sans conteste cette fois, disparaître dans de grandes proportions avec les anticoagulants.

Voyons ce qu'apportent l'expérimentation et l'expérience clinique à ces différentes hypothèses.

MEAKINS, en 1932, et BLUMER, en 1937, ont montré l'importance du thrombus pariétal intra-cardiaque, survenant dans la moitié des cas, et provoquant des embolies dans 14 % des cas au moins.

SOLANDT, NASSIN et BEST, en 1938 et 1939, provoquent des infarctus chez le chien par des injections locales de ricinoléate de soude, et étudient chez lui l'effet de l'héparine. Ils prouvent que, si celle-ci n'empêche pas l'infarctus, elle limite cependant son extension, et prévient surtout la formation du thrombus pariétal.

En 1947, BLUMGART ligature chez le chien la veine coronaire, créant ainsi des infarctus. Il constate alors, que le dicoumarol, à doses importantes, n'augmentait pas les hémorragies myocardiques, endocardiques, ou péricardiques, par rapport aux animaux témoins.

KIESEWATTER et SHUMACKER, en 1948, ont montré, chez le chien que les anticoagulants étaient plus actifs, expérimentalement, dans la prévention de la thrombose artérielle que de la thrombose veineuse.

*
**

C'est WRIGHT, en 1945, qui rapporte la première statistique concernant l'emploi des anticoagulants dans l'infarctus du myocarde.

PETERS, GUYTHER et BRAMBELL, en 1946, présentent déjà une statistique de 110 cas d'infarctus, dont 50 traités par le dicoumarol. Dans le groupe des malades traités aux anticoagulants, le pourcentage des complications emboliques, cliniquement décelables, fut de 2 % ; le pourcentage des décès de 4 %. Dans le groupe « contrôle » ces proportions étaient respectivement de 16 % et 20 %.

PETERS, DOENGES et BRAMBELL, en 1948, notent que sur 110 infarctus traités par le dicoumarol et 86 témoins, cette médication a réduit la mortalité aux 2/5^e de celle observée chez les témoins, et l'incidence des phénomènes emboliques au 1/15^e.

En 1948, également, WRIGHT, MARPLE et BECK et le « Comité pour l'Evaluation des anticoagulants dans le traitement de la thrombose coronaire avec infarctus myocardique » rapportent 800 cas, 432 traités par les anticoagulants, 368 témoins.

La mortalité du premier groupe fut de 15 % ; de 24 % dans le deuxième.

— Les complications thrombo-emboliques se virent chez 11 % des malades du groupe traité, et chez 25 % dans l'autre groupe.

— L'extension de l'infarctus fut notée dans 2 % des cas du groupe traité, contre 9 % dans l'autre groupe.

— Des embolies pulmonaires se produisirent dans 5,2 % des cas (dont la moitié n'était pas sous l'action effective des anticoagulants) contre 9,4 %.

Ces auteurs en concluent à l'efficacité certaine des anticoagulants et préconisent leur emploi pendant au moins 4 à 6 semaines. En effet l'action des anticoagulants sur la diminution des décès se fait sentir, de façon extrêmement nette surtout pendant les 4 premières semaines, qui sont les plus redoutables pour le malade.

Puis ce sont, parmi d'autres, les statistiques de CARMICHAEL et OETTINGS en 1949, de MULLINS, HELZ et PURVIS en 1950 ; de BRESNICK, SELVERSTONE et RAPPOPORT, 1950, de SCHILLING, 1950, de NICHOL et BORGH, 1950, de GONIN, également en 1950.

La plupart de ces auteurs concluent à l'action favorable des anticoagulants sur la diminution de la mortalité, des complications thrombo-emboliques, et sur l'évolution ultérieure de l'infarctus du myocarde.

Mais, on voit que, dès 1951 et dans les années qui vont suivre, si bien des auteurs présentent des statistiques favorables aux anticoagulants dans l'infarctus du myocarde, il va en apparaître un certain nombre, qui, d'abord indécis, deviendront assez rapidement hostiles à cette médication dans cette affection. Cette hostilité s'étayant non seulement sur les doutes que peuvent laisser les résultats présentés, mais aussi, et bien davantage encore, sur le danger du traitement en tant que générateur d'hémorragies graves. Ces dernières, devenant de plus en plus nombreuses à mesure que cette médication se répandait davantage.

RYTAND, en 1951, est un des premiers à émettre des doutes sur la valeur des anticoagulants dans l'infarctus du myocarde.

Puis MENDEZ, ZAJARIAS, DELGADO, en 1951, rapportent une statistique de 100 malades, traités avec les anticoagulants opposés à 100 autres non traités.

S'ils ne notent, aucune complication thrombo-embolique chez les malades traités, pour 4 chez les non traités, ils ajoutent qu'ils ont vu 7 hémorragies, dont 2 mortelles, dans le groupe des malades soumis aux anticoagulants. De plus, la mortalité était de 10 % dans chaque groupe traités ou non traités. Il faut dire cependant, que le groupe des malades non traités comprenait des malades moins gravement atteints.

LITTMAN, en 1952, publie à son tour, une étude comparative de 44 infarctus, jugés d'emblée sévères et mis aux anticoagulants avec 112 infarctus non traités par les anticoagulants. Il en conclut que les anticoagulants ne semblent pas bien capables de prévenir les complications thrombo-emboliques, excepté si l'on est obligé de maintenir le malade dans une immobilité prolongée.

RUSSEK et ZOHMAN, surtout, dès 1952, commencent à apparaître comme les principaux détracteurs de cette médication dans l'infarctus du myocarde. Après avoir étudié un grand nombre de cas traités en Amérique par les anticoagulants, ils pensent déjà à cette époque :

Qu'il ne faut pas faire de traitement anticoagulant dans les cas qui paraissent bénins, à cause du grand danger des hémorragies (ils signalent 122 décès dûs au traitement).

Que les décès restent nombreux chez les malades traités par les anticoagulants.

*
**

Pourtant bien d'autres auteurs continuent (statistiques à l'appui) d'affirmer la valeur des anticoagulants dans l'infarctus du myocarde.

Tels : ZAPFE et SONNENBERG, en 1952, qui rapportent les cas de 89 malades, présentant un infarctus du myocarde, dont 33 reçurent des anticoagulants et 56 n'eurent aucun traitement. Dans le groupe des malades traités il y eut 3,3 % de décès, contre 50 % dans celui des non traités. Ces derniers ayant presque tous présenté des thromboses pariétales. Pour ces auteurs, le danger des hémorragies semble faible. Ils conseillent, simplement, de ne pas traiter par les anticoagulants les jeunes sujets, porteurs d'infarctus antéro-septal évoluant avec un minimum de signes cliniques, afin de leur éviter les risques de cette thérapeutique.

Tels : en France cette fois, LENÈGRE et BEAUMONT et leurs collaborateurs, qui en juin 1952, disent avoir eu 7 morts pour 71 sujets traités, contre 36 morts pour 96 sujets non traités. Dans leur statistique, les complications thrombo-emboliques avaient atteint 2 des 71 malades traités, et 40 des 96 non traités. Mais ces auteurs ne s'en tiennent pas là, et font surtout remarquer les modifications de la coagulabilité du sujet qui vient de présenter une thrombose. Ils décrivent :

— une phase d'hypercoagulabilité précoce des 24 premières heures.

— une phase d'hypocoagulabilité secondaire, qui apparaît au deuxième jour pour durer jusqu'au huitième jour. Cette phase n'étant pas absolument constante.

— une phase, enfin, d'hypercoagulabilité tardive, quasi constante et très prolongée, qui commence entre le cinquième et le quinzième jour, et qui se poursuit pendant un temps variable : des semaines, des mois, parfois même des années.

MICHAELIDES, TSERVRENIS et AVGOUSTAKIS, en 1952, reconnaissent l'existence de cette hypercoagulabilité initiale, l'ayant retrouvée dans *tous les cas* ; mais ils pensent que, si l'hypocoagulabilité précoce existe bien, elle est inconstante et de courte durée.

Ils recommandent de continuer le traitement anticoagulant

jusqu'au 25^e ou 40^e jour de la maladie. Ils sont certains que le pronostic de l'infarctus du myocarde est favorablement influencé par le traitement anticoagulant en contrôlant rigoureusement ce dernier par le taux de prothrombine et le test de tolérance à l'héparine *in vitro*.

Toujours en 1952, mais à la fin de l'année, LENÈGRE et BEAUMONT montrent le rôle de l'hypercoagulabilité dans la genèse de la thrombose coronaire, et affirment qu'un traitement anticoagulant bien conduit doit :

- prévenir la thrombose coronarienne.
- réduire les douleurs en voie d'aggravation.
- réduire, aussi, les complications thrombo-emboliques.
- et abaisser considérablement la mortalité.

Sans nier les échecs et les récives du traitement, ils souhaitent que soient trouvés :

- une recherche technique plus simple, plus fidèle que le test à l'héparine *in vitro* pour juger de la coagulabilité sanguine.
- un anticoagulant idéal, plus maniable que l'héparine, moins dangereux que le tromexane.
- la cause même de l'hypercoagulabilité.

En 1953, ces mêmes auteurs, lors du Congrès de la thrombose artérielle, à Royat, présentant un rapport sur les modifications de la coagulation du sang dans les thromboses artérielles, insistent de nouveau sur « les trois phases ». Ils tirent les conclusions suivantes, au point de vue du traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde :

- utilisation de l'héparine seulement pendant la première phase,
- rejet du traitement pendant la période de l'hypo-coagulabilité,
- traitement prolongé pour la phase d'hypercoagulabilité.

La même année, RUBLER et ANGRIST font état d'une statistique de 669 observations anatomo-cliniques d'infarctus myocardique. Sans qu'il soit question dans leur travail, du rôle des anti-

coagulants, le fait de prouver que 189 de ces 669 malades présentaient des « mural thrombi » (eux-mêmes cause de 69 embolies artérielles de la grande circulation) ne manque pas d'être en faveur des possibilités préventives des anticoagulants.

Mais pendant cette période, les arguments contre cette médication dans l'infarctus du myocarde ne laissent pas, non plus, d'être publiés. Ce sont souvent les auteurs déjà rencontrés, comme RUSSEK et ZOHMAN qui en sont à l'origine. Au début de 1953, ces derniers ont interrogé « 228 spécialistes », pour connaître leur opinion sur les indications, les résultats, les dangers des anti-coagulants, dans l'infarctus du myocarde. Alors que 112 votants restent partisans de l'utilisation systématique des anti-coagulants, 116 ne les utilisent dorénavant que dans certains cas (infarctus récidivant, ou étendu, accidents thrombo-emboliques anciens, varices, incidents veineux récents et tout incident évolutif) ; quelques-uns même (8) y ont complètement renoncé.

C'est en France cette fois, ROUTIER, rapporteur au Congrès International de la Thrombose artérielle, en juin 1953, à Royat, dans son rapport sur l'infarctus du myocarde et la thrombose, qui fait siennes les conclusions de RUSSEK, considérant le traitement anticoagulant dans l'infarctus du myocarde « comme non nécessaire et même non désirable », et qui ajoute : « nous partageons son avis, surtout en tant que traitement systématique, méthode qui, chez nous, gagne malheureusement du terrain chaque jour ».

C'est enfin, MORQUIN qui, sans être totalement hostile à cette thérapeutique, pense qu'elle n'est pas absolument nécessaire.

*
**

Cependant, on rencontre toujours d'autres statistiques favorables. Sans vouloir les citer toutes, nous rappellerons que KEYES, DRAKE, JAMES et SMITH publient, en décembre 1953, une étude sur la survie après infarctus du myocarde avec et sans traitement anticoagulant à long terme, où ils montrent nettement que la mortalité est beaucoup plus basse chez les malades traités, même en tenant compte des inconvénients du traitement.

Nous rappellerons encore l'étude de HOWELL et KYSER, en 1954, où ils prouvent que les embolies surviennent deux fois plus souvent chez les sujets avec « mural thrombus » que chez ceux qui n'en ont pas. Comme ils démontrent, également, que les

sujets traités aux anticoagulants ont presque deux fois moins souvent des « mural thrombi » que les non traités, ils tiennent finalement pour heureux les effets de la médication anticoagulante dans l'infarctus.

Nous citerons, aussi, l'opinion de DONZELOT qui, aux Assises Nationales de Médecine sur l'infarctus du myocarde en 1954, reconnaît que sur le plan théorique, la médication anticoagulante paraît devoir s'imposer. Il ajoute que sur le plan pratique, la question est beaucoup plus complexe. Mais il n'en conclut pas moins que, s'il n'est pas sûr que les anticoagulants aient une action heureuse sur l'évolution du foyer d'infarctissement lui-même, ils peuvent en revanche s'opposer, dans une certaine mesure, au déclenchement des complications thrombo-emboliques.

Nous mentionnerons, enfin, BEAUMONT, SCEBAT et LENÈGRE qui, fin 1954, pensent que le traitement prolongé par les anticoagulants est une prophylaxie certaine, aussi bien dans l'artériosclérose coronaire que dans la maladie thrombo-embolique récidivante.

Quant à l'Ecole Lyonnaise, principalement avec FROMENT et GONIN, nous savons qu'elle a toujours été favorable aux anticoagulants dans l'infarctus du myocarde, sans en méconnaître les impossibilités et les dangers.

Nous ne citerons pas toutes les publications à ce sujet. Nous rappellerons seulement les plus récentes :

Tout d'abord le rapport de FROMENT et GONIN et leurs collaborateurs au Congrès International de la thrombose artérielle, à Royat, en 1953, sur la médication anticoagulante, où les auteurs concluent à l'intérêt d'une utilisation systématique de la médication anti-coagulante : « non seulement dans les infarctus myocardiques caractérisés, mais aussi, dans les scènes cliniques d'oblitération coronarienne avec signes E.C.G. d'ischémie simple, et même dans toute franche poussée évolutive d'un angor dûment coronarien » ; médication qui sera surtout entreprise *dans les centres hospitaliers et à proximité de techniciens entraînés*, et dûment contrôlée par le laboratoire. Les auteurs pensent que dans ces conditions « s'il n'est pas prouvé que la mortalité précoce des cas graves n'est pas ainsi réduite de manière importante, du moins les complications thrombo-emboli-

ques deviennent-elles exceptionnelles, et l'évolution favorable des cas aigus sûrement facilitée ».

Ils ajoutent, enfin, en s'appuyant sur une statistique personnelle de GONIN, de 69 cas à cette date, que « dans certaines conditions favorables, le traitement peut être poursuivi pendant des années sans inconvénient important et avec l'espoir de réduire les chances de récidives ».

Mais ils ne manquent pas de faire remarquer que la surveillance de la médication anti-coagulante doit être rigoureuse, et que lorsqu'elle est malaisée (ce qui est souvent le cas en pratique médicale courante), « on ne peut pas considérer qu'il y ait véritable faute à se passer d'elle ».

Puis nous mentionnerons la statistique de GONIN, publiée au début de 1954, sur 310 cas de malades soumis au traitement préventif de l'infarctus du myocarde. Ici encore, l'auteur conclut favorablement pour les anti-coagulants. Toujours dans l'année 1954, GONIN, intervenant dans la discussion aux Assises Nationales de Médecine sur l'infarctus du myocarde, disait, à propos de la médication anti-coagulante dans cette affection « théoriquement et pratiquement, nous sommes fermement dans le camp des partisans ».

— Nous terminerons, enfin, avec un article de FROMENT, paru au milieu de l'année 1954, article dans lequel l'auteur se montre toujours bien convaincu, à la suite de ses recherches, de l'efficacité des anti-coagulants dans l'infarctus du myocarde, tant en ce qui concerne la prévention de la thrombose intraventriculaire, génératrice d'embolies artérielles, qu'en ce qui concerne la prévention des thromboses veineuses, responsables d'embolies pulmonaires.

**

Donc, malgré des divergences de vue, plus fréquentes qu'au début de l'application des anti-coagulants dans l'infarctus du myocarde, les auteurs qui concluent à l'utilité de cette thérapeutique, au cours de cette maladie, sont beaucoup plus nombreux que ceux qui lui sont opposés.

On retiendra, aussi, que presque tous les auteurs (opposants, comme partisans), admettent qu'au cours de l'infarctus du myocarde, les anti-coagulants jouent un grand rôle dans la prévention des complications thrombo-emboliques.

Nos observations.

Nous ne présentons ici que 23 observations d'infarctus du myocarde, dont les malades ont tous été traités systématiquement par les anti-coagulants, en association avec les Xanthines, les sédatifs et les analeptiques cardio-respiratoires. Nous n'avons retenu, en effet, que les malades qui ont été suivis par le double contrôle du T. P. et du test à l'héparine in vitro, faits par le même laboratoire. Cela nous a obligé de ne recueillir que les observations postérieures à la thèse de DESGAUD, c'est-à-dire celles des malades venus dans le Service, depuis 1952. De plus, sur plus de 50 malades, qui remplissaient ces conditions, nous n'avons voulu parler que de ceux qui avaient été soumis assez longtemps au traitement anti-coagulant. Aussi, avons-nous laissé de côté les observations des malades qui sont arrivés à l'Hôpital dans un état très grave, et qui n'ont été soumis que 2 ou 3 jours aux anti-coagulants. En outre, nous n'avons également porté notre attention que sur les malades dont le diagnostic ne semblait pas prêter à discussion, du moins dans le cadre de nos connaissances actuelles sur cette affection.

C'est ainsi que sur ces 23 malades, nous en comptons 17 dont les signes cliniques, parfaitement nets, concordaient avec des signes électro-cardiographiques, montrant des ondes de nécroses (observations 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 21 et 22). Deux, même, ont été vérifiés après leur décès dans le Service (obs. 3 et 22). Les 6 autres, dont la scène clinique n'était pas forcément manifeste, avaient au moins des signes électro-cardiographiques, attestant une ischémie certaine.

Onze, de ces vingt-trois malades, avaient déjà eu des crises angineuses, remontant à une date plus ou moins éloignée (obs. 1, 2, 4, 5, 9, 11, 12, 14, 16, 18, 23) ; de 10 ans pour l'observation n° 1, à au moins 2 mois pour les observations 14 à 23.

Onze n'avaient présenté aucun syndrome angineux ou infarctique avant celui qui motiva leur entrée dans le Service (obs. 6, 7, 8, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 21 et 22). Parmi ces 11 malades, il nous semble intéressant de signaler au passage que l'un (obs. 19), était traité pour artérite des membres inférieurs, depuis 11 ans déjà ; qu'un autre (obs. 21), a constitué son infarc-

tus du myocarde au 44^e jour d'une intervention chirurgicale (cholédocotomie), alors qu'il s'apprêtait à rentrer chez lui; qu'un dernier (obs. 22), enfin, a fait son infarctus brusquement, en plein travail, au moment d'un effort violent.

Il reste donc le malade de l'observation 3 qui, sans paraître avoir d'antécédents coronariens anciens, ne nous a été confié, semble-t-il, que 20 jours après un premier infarctus non traité. Il fait d'ailleurs partie de ceux qui sont morts de leur affection dans le Service.

Dix-huit fois, nous ne nous sommes servis que du tromexane comme anti-coagulant. Une fois (obs. 14), nous n'avons eu recours qu'à la Pindione. Trois fois, par contre, nous avons successivement employé, d'abord le tromexane, pour passer ensuite à la pindione ou à l'héparine. Il s'agissait de malades hypercoagulables (obs. 9, 12, 16). Une fois, enfin, nous avons commencé par l'héparine pour poursuivre par le tromexane seul. C'était pour le 2^e séjour d'une malade, qui revenait 1 mois après une première hospitalisation pour un infarctus du myocarde, lequel paraissait avoir été stabilisé, alors, par un traitement au tromexane (obs. 15).

RÉSULTATS :

Plus encore que dans tout autre domaine, dans celui des infarctus du myocarde, les résultats d'un traitement sont très difficilement appréciables. La symptomatologie est avant tout fonctionnelle et ne dure que quelques jours seulement. L'évolution de la température est elle-même très variable, même en dehors de toute thérapeutique chez les différents malades. On ne peut enfin tenir compte des modifications électriques observées qui ont une grande valeur diagnostique, mais aucune valeur pronostique.

Pour ce qui est des récidives et des complications, on ne peut dire que ce soient là des tests absolus.

Il semble donc bien que, comme toujours, seules de très grandes statistiques comparatives puissent présenter une réelle valeur.

Essayer de rapporter nos cas actuels aux cas traités avant les anti-coagulants, nous paraît bien illusoire. La comparaison n'est pas possible à notre avis. Les infarctus vus, il y a plu-

sieurs années, étaient moins nombreux, et la plupart du temps beaucoup plus graves. Étaient-ils plus rares ? c'est possible. Étaient-ils moins souvent diagnostiqués ? C'est bien certain.

C'est bien cette impossibilité de comparaison qui est cause de toute la discussion autour de la médication anti-coagulante dans l'infarctus.

Nous nous bornerons donc à quelques remarques, à propos de nos observations, par rapport à ce que pensent les différents auteurs déjà cités.

Nous étudierons d'abord ce que nous avons pu vérifier des phases de la coagulabilité de LENÈGRE et BEAUMONT dans la thrombose artérielle, puis, nous rechercherons dans quels délais nous avons pu obtenir une hypocoagulabilité, et ce qu'il est advenu des cas hypercoagulables. Nous analyserons, ensuite, l'observation du seul malade qui a présenté une complication thrombo-embolique. Enfin, avant de terminer notre étude, par un rapide examen des accidents et incidents de la médication anti-coagulante (nous proposant d'y revenir dans un autre chapitre), nous mettrons en exergue un cas où les anti-coagulants semblent avoir eu un effet particulièrement heureux, sur une pyrexie datant d'un mois, au cours d'une insuffisance cardiaque d'ordre coronarien.

LES 3 PHASES DE LA COAGULATION DE LA THROMBOSE ARTÉRIELLE

16 de nos 23 malades ont été amenés dans le Service entre les toutes premières heures et le 5^e jour de leur infarctus :

- 4 ont été vus aux premières 24 heures (obs. 2, 4, 6, 9).
- 3 sont venus dans le 2^e jour (obs. 12, 15, 22).
- 4 — — — 3^e jour (obs. 1, 7, 10, 21).
- 5 — — — 5^e jour (obs. 3, 5, 8, 16, 19).

Les 7 restants n'ont été soignés qu'entre le 14^e jour et le 60^e jour, au moins, après les premiers symptômes de leur maladie :

- 1 au 14^e jour (obs. 17).
- 1 au 15^e jour (obs. 20).
- 1 au 23^e jour (obs. 13).
- 1 au 40^e jour (obs. 11).
- 2 au 60^e jour (obs. 14 et 23).
- 1 après le 60^e jour (obs. 18).

Parmi les 4 malades vus dans les premières 24 heures, 3 ont eu leur taux de prothrombine et leur test à l'héparine in vitro, pratiqués avant tout traitement anti-coagulant (obs. 2, 6, 9) et immédiatement à leur arrivée dans le Service. Tous 3 ont été franchement hypercoagulables :

T.P.	34 %	—	T.H.	9/8	pour le malade de l'obs.	2.
T.P.	100 %	—	T.H.	9/10	—	6.
T.P.	100 %	—	T.H.	11/10	—	9.

Ils vérifient donc bien la première phase de l'hypercoagulabilité des toutes premières heures décrites par BEAUMONT et LENÈGRE.

Le malade de l'observation 4, qui a bien été vu lui aussi dans le premier jour, n'a eu ses tests pratiqués que le lendemain, soit après 48 heures. Il doit donc être considéré comme ceux qui sont normalement dans la phase d'hypocoagulabilité précoce.

On doit donc retrouver dans cette phase les malades des observations 4, 12, 15, 22, 1, 7, 10, 21, 3, 5, 8, 16, 19, c'est-à-dire ceux dont les tests ont été faits avant la fin de la première semaine. Nous éliminerons tout d'abord le malade de l'obs. 5, car ce dernier avait déjà un traitement anti-coagulant institué depuis 18 jours avant son arrivée à l'hôpital. Son hypocoagulabilité est donc toute naturelle. Que constatons-nous donc avec les autres malades ?

— Dix sur 12 étaient parfaitement hypercoagulables. Ceux des observations :

1.	T.P. :	50 %.	—	T.H. :	10/8.	
3.	—	T.P. :	100 %.	—	T.H. :	13/9.
7.	—	T.P. :	100 %.	—	T.H. :	10/10.
8.	—	T.P. :	100 %.	—	T.H. :	11/8.
10.	—	T.P. :	100 %.	—	T.H. :	12/11.
12.	—	T.P. :	100 %.	—	T.H. :	13/8.
15.	—	T.P. :	50 %.	—	T.H. :	7/8.
19.	—	T.P. :	100 %.	—	T.H. :	12/10.
21.	—	T.P. :	100 %.	—	T.H. :	12/8.
22.	—	T.P. :	100 %.	—	T.H. :	7/8.

— Deux étaient hypocoagulables : celui de l'observation 4 (T.P. : 48 % — T.H. : 15/10), ainsi que celui de l'observation 16 (T.P. : 26 % — T.H. : 21/10).

Sans doute peut-on dire que le malade de l'observation 16 avait reçu déjà 1 comprimé et demi de tromexane. Mais nous considérons que l'hypocoagulabilité obtenue est trop nette pour que seule la médication anti-coagulante en soit responsable. Nous admettons donc qu'il fait partie des malades en phase d'hypocoagulabilité précoce. LENÈGRE et BEAUMONT reconnaissent bien que cette phase n'est pas constante. N'ayant eu que 2 malades sur 12, qui remplissaient ces conditions, nous sommes obligés d'admettre que cette phase d'hypocoagulabilité précoce nous paraît assez exceptionnelle, tout en existant certainement.

Qu'est-il pourtant advenu de ces 2 malades ?

Celui de l'observation n° 4 a continué de rester hypocoagulable. Son hypocoagulabilité s'est même accentuée pendant 6 jours (T.P. : 20 %. — T.H. : 23/12), puis brusquement, le malade a ressenti de nouvelles douleurs. Sans rien changer à la thérapeutique, il devient subitement hypercoagulable (T.P. : 45 %. — T.H. : 10/10) et meurt 2 jours après cette scène douloureuse. Il n'avait fait aucune complication hémorragique pendant les 9 jours d'hypocoagulabilité.

Quant à celui de l'observation 16, loin de conserver son hypocoagulabilité, constituée au 5^e jour après son infarctus, il est tout de suite devenu hypercoagulable. Nous avons même essayé de changer d'anti-coagulant en le mettant à la Pindione. Sa première réponse à ce nouveau traitement fut alors une réelle hypocoagulabilité (T.P. : 20 %. — T.H. : 30), mais rapidement, il redevenait hypercoagulable, en moins de 8 jours.

On ne peut donc pas présumer du pronostic, de par la plus ou moins grande rapidité d'obéissance du malade à la médication anticoagulante.

En ce qui concerne la phase d'hypercoagulabilité tardive, il ne saurait y avoir de contestation. D'ailleurs, tous nos malades étaient bien hypercoagulables, sauf celui de l'observation 20 (mais il avait déjà des anti-coagulants depuis 6 jours quand son test fut pratiqué).

RAPIDITÉ D'ACTION DES A. C. : HYPERCOAGULABILITÉ ET DOULEURS.

Nous avons pu suivre 18 malades qui étaient hypercoagulables à l'entrée (obs. 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22). Parmi eux, 13 ont été franchement hypocoagulables en moins de 9 jours de traitement anti-coagulant :

- 3 en 2 jours (obs. 11, 14 et 22).
- 2 en 3 jours (obs. 17 et 18).
- 1 en 4 jours (obs. 3).
- 1 en 5 jours (obs. 19).
- 4 en 6 jours (obs. 9, 10, 15 et 21).
- 1 en 8 jours (obs. 2).
- 1 au 9^e jour (obs. 6).

Pour les 5 autres :

- 1 a été hypocoagulable après 15 jours de traitement (obs. 1).
- 1 a été hypocoagulable après 18 jours de traitement (obs. 7).
- 1 a été hypocoagulable après 24 jours de traitement (obs. 8).
- 1 a été hypocoagulable après 25 jours de traitement (obs. 13).
- 1 a été hypocoagulable après 33 jours de traitement (obs. 12).

Parmi ce groupe de 5 malades, qu'il a été très difficile de rendre hypocoagulables, 2, cependant, le sont définitivement restés (obs. 7 et 13). Il n'y a eu aucun incident de notable, et les 2 malades n'ont pas présenté de syndromes douloureux.

Cela nous semble d'autant plus intéressant si on les oppose aux malades des obs. 1, 8 et 12. Ces malades, en effet, n'ont point conservé leur hypocoagulabilité (si lente à obtenir) et ont eu de nombreuses périodes d'hypercoagulabilité. Or, il s'est trouvé qu'à *chaque fois ou presque*, ils ont eu de nouvelles douleurs. Pour le malade de l'observation 12, nous avons même essayé de changer l'anti-coagulant. Nous avons également tenté l'héparinisation de renfort, selon les recommandations de FAVRE-GILLY ; mais, chaque fois, il redevenait hypercoagulable, et, chaque fois, c'était une nouvelle crise douloureuse pendant son hypercoagulabilité.

Plus encore, parmi les malades qui ont été facilement hypocoagulables, nous avons constaté que *très souvent, mais non toujours cependant, ceux qui devenaient hypercoagulables présentaient des douleurs à ce moment-là*.

Ce fut notamment le cas des malades des observations 9 et 11. Celui de l'observation 9, en effet, bien qu'hypocoagulable

en 6 jours de traitement, devint rapidement hypercoagulable. Il ne manqua pas, non plus, d'avoir des malaises à la suite de cette hypercoagulabilité. Pour lui, encore, nous avons essayé de changer d'anti-coagulant, en laissant le tromexane pour la pindione. Dès les premiers jours d'administration de ce nouveau médicament, nous obtenions une réelle hypocoagulabilité : (T.P. : 30 % ; T.H. : +30, puis 4 jours après, T.P. : 5 % ; T.H. +30). Mais cet effet fut de courte durée. Comme, devant les résultats de ces tests, nous avions diminué les doses, nous nous sommes retrouvés en face d'une hypercoagulabilité tenace, puisqu'elle demeurerait plus d'un mois. Nous avons finalement arrêté tout traitement pendant 10 jours. Le malade signalait alors un retour de ses douleurs, en même temps que les tests montraient une hypercoagulabilité.

Avant d'analyser un peu le cas du malade de l'observation 11, nous tenons à faire remarquer combien il nous paraît difficile, pour ces malades facilement hypercoagulables, de trouver la dose d'anticoagulants qui les maintiennent en hypocoagulabilité. Il semble qu'après chaque changement de posologie, *commandé par une trop grande hypocoagulabilité*, il soit très difficile de retrouver le dosage d'efficacité correcte. Et pourtant, lorsque des tests (comme ceux que nous venons de citer pour ce malade), montrent, une telle baisse du taux de prothrombine et un tel allongement du test à l'héparine, il semble bien logique et nécessaire de réduire la quantité des anti-coagulants !

Le malade de l'observation 11, par contre, n'était pas du tout un hypercoagulable. Il était de ceux qui, après 2 jours de traitement, se trouvaient hypocoagulables. Il restait ainsi 12 jours. Puis brusquement, ce 12^e jour, il devenait hypercoagulable : T.P. 22 %, T.H. 10, 11 (puis 3 jours après T.P. 100 %, T.H. 11/8). Il présente, alors, à l'occasion d'un effort de défécation, des douleurs violentes qui durent une demi-heure. Le traitement anti-coagulant fut poursuivi, il redevint hypocoagulable, le resta tout le temps et ne fit plus aucun incident.

Enfin, pour montrer encore le danger que peut faire redouter cette hypercoagulabilité soudaine, au cours du traitement par les anti-coagulants de l'infarctus du myocarde, nous rappellerons ici ce que nous avons dit plus haut au sujet du malade de l'observation 4. Ce malade qui, bien qu'hypocoagulable depuis 10 jours, a fait une hypercoagulabilité brutale (sans changement

de doses) au 10^e jour, et est décédé subitement, 2 jours plus tard, de son infarctus.

Il semble donc bien qu'il soit logique d'utiliser les anti-coagulants dans l'infarctus du myocarde *pour lutter contre l'hypercoagulabilité précoce et aussi contre ses retours.*

*
**

Notre seul cas de complication thrombo-embolique :

Notre seul malade qui ait présenté une complication thrombo-embolique, au cours de son séjour dans le Service pour son infarctus du myocarde, est celui de l'observation n° 2. Mais, c'est aussi, *le seul qui n'ait pas eu un traitement anti-coagulant de longue durée.*

En effet, ce malade était entré hypercoagulable avec un infarctus myocardique antérieur, le 6 avril 1954. Il était au premier jour de son affection. Il fut même de ceux qui mirent 8 jours pour devenir hypocoagulables. Il ne l'était seulement, en effet, que le 13-4-54 (T.P. : 18 % ; T.H. : 16/8). Le 26, apparaît un énorme hématome de tout le membre inférieur gauche ayant pour origine une injection intra-musculaire. Toute médication anti-coagulante est alors arrêtée. Le malade conserve 3 jours son hypocoagulabilité (T.P. : 23 % ; T.H. +30, le 30 avril), puis, il redevient hypercoagulable. Du point de vue cardiaque, aucune aggravation n'apparaît. Mais le 4 juin, soit 2 mois après son entrée, plus d'un mois après l'arrêt du traitement anti-coagulant, le malade fait un *infarctus pulmonaire à droite avec scène clinique typique.*

A quoi faut-il rattacher cet infarctus pulmonaire ? Fait-il partie des complications thrombo-emboliques dues au terrain hypercoagulable ? Est-il imputable à l'hématome du membre inférieur que présentait ce malade ? Nous ne saurions trancher. Ce qui néanmoins est certain, c'est que ce fut *la seule* complication thrombo-embolique que nous avons vue, et que le malade *n'était plus à la médication anti-coagulante depuis plus d'un mois.* Il était même hypercoagulable depuis 1 bon mois.

HEUREUX EFFET DES A. C. SUR UNE PIREXIE DATANT DE UN MOIS :

Il s'agit ici de la malade de l'observation 18. Cette malade, était en état d'insuffisance cardiaque d'ordre coronarien. Elle rentre à l'hôpital le 22-10-53, avec dyspnée, gros œdème des membres, arythmie complète à 160, et à l'E.C.G. des stigmates coronariens formels. Cette malade, qui souffrait d'une dyspnée nocturne lui rendant le sommeil impossible. Elle n'avait suivi aucun traitement. Dans le Service, elle est mise à la digitaline. L'œdème et la dyspnée disparaissent. Mais la température qui est nettement sub-fébrile depuis 1 mois, oscillant entre 37°2 et 38°4, persiste.

Devant l'origine coronarienne de son insuffisance cardiaque, on décide d'instituer la médication anti-coagulante avec le tromexane aux doses habituelles. Le 22-11, cette médication est donnée ; la température est à 39°2. La malade est rapidement hypocoagulable. En 2 jours, sa température baisse à 36°8 et retourne dès lors à la normale, n'ayant jamais dépassé 37°5 le soir. La malade quitte le Service, totalement apyrétique, le 12-12-53, après 20 jours d'anti-coagulants.

Nous ne tirerons pas des conclusions de ce cas, qui est le seul dont nous pouvons faire état aujourd'hui. Mais quoique bien particulier, nous tenions à le signaler au passage.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA MÉDICATION ANTI-COAGULANTE.

Nous serons brefs sur les incidents et accidents que nous avons rencontrés dans le traitement de nos infarctus par les anti-coagulants, puisque notre dernier chapitre leur est consacré.

4 de nos 23 malades ont présenté des hémorragies. Ce sont ceux des observations 2, 3, 5 et 23.

Celui de l'observation 5 a eu une *rectorragie* au début de son traitement. Il était traité à domicile avant son arrivée dans le Service, et de ce fait, était hypocoagulable dès l'entrée. L'arrêt du traitement fut décidé. Mais, devant une hypercoagulabilité correspondant à de nouveaux malaises, la médication anti-coagulante fut ordonnée. Rien ne se produisit pendant 2 mois. Puis apparut une nouvelle hypocoagulabilité importante : T.P., 5 % ; T.H. + 30, et le malade fit une *épistaxie*. Le traitement était déjà arrêté depuis 3 jours, celle-ci s'arrête rapidement d'ailleurs.

Le malade de l'observation 3 était en traitement depuis 1 mois et demi quand il présente une *petite hémorragie intestinale légère*. Quatre jours avant, il était hypocoagulable (T.P., 33 % ; T.H. +30 %, le 16-3-52), mais le jour de son hémorragie, il avait un T.P. à 100 % et T.H. à 15/11. D'ailleurs, dans la nuit, il décédait subitement en état syncopal. Il fut vérifié et on trouva un infarctus postérieur du ventricule gauche, empiétant sur la paroi inter-ventriculaire. *Il n'y avait aucun signe hémorragique des viscères.*

Nous avons déjà parlé de l'hématome du malade de l'observation 2, à propos des complications thrombo-emboliques. Nous n'y reviendrons donc pas.

Il reste alors la malade de l'observation 23, qui est une malade de la clientèle personnelle du D^r BOUQUIN. Il s'agissait d'une femme de 56 ans, qui est vue le 18-10-54, et mise aux anti-coagulants à partir de cette date, en raison des signes cliniques et électro-cardiographiques qui témoignent d'un infarctus antéro-septal dont la première manifestation remontait à 2 mois. En une semaine, elle est hypocoagulable (T.H. à +30, le 25-10). On n'arrête la médication anti-coagulante par erreur que le 27-10. Un jour après, le 28-10, *épistaxis, gingivorragie*, puis douleurs lombaires. Le soir, la malade présente des signes d'une *hémorragie méningée*, dont elle succombe le 29 octobre.

En somme, nous avons eu 2 *malades présentant de petites hémorragies* (rectorragie, épistaxis, petite hémorragie intestinale), et 2 *malades présentant des hémorragies graves* (volumineux hématome ayant laissé des séquelles paralytiques, *hémorragie méningée*), dont 1 mortelle. Tous n'ont été traités qu'au seul tromexane.

Conclusions.

Si nous n'avons pu trouver, aussi fréquemment que BEAUMONT et LENÈGRE, la phase dite d'hypocoagulabilité secondaire, au cours de la thrombose coronarienne, nous avons par contre, parfaitement pu vérifier l'authenticité des phases d'hypercoagulabilité précoce et tardive.

Ainsi que la plupart des auteurs, nous pouvons, aussi, reconnaître l'absence quasi totale de complications thrombo-emboli-

ques, au cours de l'infarctus du myocarde traité par les anti-coagulants. Outre cet avantage, la médication anti-coagulante doit encore apporter, pensons-nous, celui de prévenir le retour d'hypercoagulabilités inopinées, souvent annonciatrices d'accidents redoutables.

Nous croyons donc, qu'en dépit des risques d'hémorragies, parfois graves, qu'elle fait encourir, la thérapeutique anti-coagulante doit être maintenue dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

EMBOLIES DES CARDIAQUES

Quelle que soit l'étiologie de leur cardiopathie, nombreux sont les cardiaques que menacent des embolies.

Le plus souvent, chez les cardiaques, les embolies ont deux origines essentielles : veineuse ou cardiaque.

— LENÈGRE, MATHIVAT, CAROUSO et DE BRUX ont insisté sur la fréquence chez de tels malades, de phlébites plus ou moins latentes qui expliqueraient, pour une grande part, la quantité d'infarctus pulmonaires qu'on voit chez eux.

— L'artérite pulmonaire interviendrait aussi, d'après LETULLE.

*
**

— Mais surtout, des embols peuvent être lancés à partir de thromboses intra-cardiaques. C'est cette dernière éventualité qui est d'ailleurs de règle pour les embolies périphériques.

SOULIÉ, CHICHE et PAPANICOLIS trouvent, en effet, de telles coagulations dans un quart des cas à l'autopsie chez les cardiaques en général. Ce « mural thrombus », qui se rencontre assez souvent après un infarctus du myocarde, ainsi que nous l'avons déjà signalé, est encore plus fréquent *chez les mitraux*, dont l'endocarde a pu être plus ou moins lésé au voisinage de la valvule lors de leur rhumatisme. Sur cet endocarde alors, la stase, souvent associée à un petit processus infectieux, greffera facilement une thrombose.

Mais toutes les cardiopathies peuvent présenter des coagulations intra-cavitaires, qu'elles soient décompensées (et alors intervient la stase aidée souvent par des phénomènes infectieux plus ou moins larvés), ou qu'elles soient bien tolérées (et, dans ce cas, fréquemment une atteinte myocardique en est la responsable).

C'est ainsi qu'on pourra rencontrer encore un mural thrombus, dans le gros cœur, en insuffisance de l'hypertendu, comme

dans le cœur pulmonaire chronique. De telles thromboses sont même fréquentes chez les malades dont l'étiologie de l'insuffisance cardiaque échappe.

Le rôle des anticoagulants dans les embolies est double.

C'est d'abord un *rôle préventif* qui visera à essayer d'empêcher, ou au moins de limiter, la formation d'une thrombose intra-cardiaque.

C'est ensuite un *rôle curatif*, qui voudrait les faire agir directement sur l'embol dans l'espoir de le lyser, et surtout d'empêcher la formation de la coagulation secondaire qui complète l'oblitération artérielle.

Dans la prévention des embols, notamment chez les valvulaires avec un processus rhumatismal endocardique plus ou moins bien éteint, beaucoup d'auteurs ont utilisé les anticoagulants pendant de très longues périodes (surtout lorsque ces malades avaient déjà fait des embols). Les résultats qu'ils présentent sont tous en faveur de cette médication.

C'est WRIGHT, qui rapporte le premier, des cas de ce genre traités par les anticoagulants. Chez 14 malades de ce type, en arythmie et ayant déjà essaimé des embols, il a institué une thérapeutique anticoagulante à long terme. Il n'a eu que 2 décès, les 12 autres malades étant restés sous l'effet de ce traitement plusieurs années (jusqu'à 9) sans embols (1948).

COSGRIFF (1950) rapporte 17 cas de cardiaques, ayant déjà fait un ou plusieurs embols (la plupart de ces malades étaient des rhumatismaux en arythmie complète). Alors que 11 malades, chez qui le traitement fut prolongé, ne refirent pas d'embols, 3 sur 6 malades, chez qui le traitement avait été arrêté, en refirent. L'auteur pense, alors, que cette thérapeutique anticoagulante devrait être continuée indéfiniment.

C'est d'ailleurs à cette même conclusion qu'en arrivent les différents auteurs qui préconisent la médication anticoagulante, au cours des affections cardio-vasculaires embolisantes.

Notamment en France : FACQUET, HUSSON et DUCROT qui, en 1952, présentent 3 cas de rétrécissement mitraux emboliques, soumis à une médication anticoagulante continue sans aucun accident. Ils pensent qu'en pareil cas, le traitement anticoagulant doit être poursuivi durant toute la vie.

De même encore, MOUQUIN en 1952, fait observer que, si les

embolies cessent de se produire chez les mitraux fébriles à tendance embolique, tant qu'ils sont sous l'effet des anticoagulants, celles-ci ne manquent pas de réapparaître dès que cette thérapeutique est suspendue.

Nous mentionnerons encore, l'importance statistique de GRIFFITH, STRAGNELL, LEVINSON-MOORE et WARE qui porte sur 416 malades en insuffisance cardiaque traités par anticoagulants (1952).

Ces auteurs déclarent avoir obtenu des résultats nettement favorables. Ils obtiennent une diminution importante de la mortalité chez les sujets atteints de cardiopathie rhumatismale, âgés de plus de 40 ans ; et, une diminution, non moins importante, des accidents thrombo-emboliques dans les cardiopathies d'étiologies variées (sauf le cœur pulmonaire et l'aortite syphilitique).

Enfin, SOULIE, CHICHE et BARBANO, en 1953, en étudiant la coagulabilité du sang et ses rapports avec les accidents thrombo-emboliques au cours du rétrécissement mitral, à propos de 50 malades, montrent que *l'hypercoagulabilité est une condition nécessaire à la constitution d'une thrombose*. Sans doute, n'est-elle pas une condition suffisante. C'est ainsi que d'autres facteurs sont aussi en cause, tels : l'insuffisance cardiaque, l'arythmie complète, la surcharge ventriculaire droite ou gauche. Elle n'en est pas moins nécessaire. Les auteurs rapportent, en effet, qu'aucun des sujets en état d'hypocoagulabilité n'eurent d'accidents de thrombose. Les anticoagulants en permettant d'obtenir cet état d'hypocoagulabilité, sont donc ici tout à fait à leur place.

*
**

— A propos de l'utilisation, *à titre thérapeutique*, des anticoagulants au cours des embolies, tout n'est pas encore démontré. Cependant, bien des auteurs les ont essayé, et des résultats favorables ont été publiés.

— ALLEN, HINES, KVALE et BARKER auraient pu, grâce aux anticoagulants éviter l'amputation des extrémités dans 91 % des cas d'embolie.

— BOLLER et QUIGLEY l'ont aussi évitée dans 4 cas qu'ils rapportent.

ROSKAM et HUGUES, en 1953, pensent que, dans les thromboses artérielles, les anticoagulants agissent surtout en fragilisant les thrombus et en favorisant leur émiettement. Toutefois, ils ajoutent qu'il faut, ici, leur associer les médications vaso-dilatatrices.

C'était également, la conclusion de DESSERT, dans sa thèse sur le traitement médical dans les embolies artérielles des membres (Lyon 1954). Il ajoutait, en plus, que les anticoagulants pouvaient avoir un effet favorable sur la « maladie embolisante » en prévenant la répétition des accidents.

C'est bien encore ce rôle préventif qui justifie le plus l'utilisation à titre curatif des anticoagulants dans les embolies.

*
**

Pour la plupart des observations que nous présentons, il s'agit de malades (presque tous anciens valvulaires mitraux) que nous avons traités par les anticoagulants *pour des accidents vasculaires cérébraux d'ordre embolique*.

Nous rappellerons donc, avant d'entreprendre une courte analyse de ces observations, que MAHOUDEAU, DAUM et DUBRISAY, en 1953, ont étudié la coagulabilité du sang dans les accidents *vasculaires cérébraux*, d'après 89 cas personnels. Pour ces auteurs, l'hypercoagulabilité semble nettement fréquente dans les embolies ; elle disparaît dès le quatrième jour, après une courte période d'hypocoagulabilité réactionnelle. C'est pourquoi, s'ils conseillent d'être assez prudent dans les thromboses, en matière de traitement anticoagulant, ce même traitement leur paraît, par contre, pleinement justifié dans les embolies : sous un contrôle suivi, bien entendu, par des tests de coagulabilité.

Déjà, d'ailleurs, en 1951, FAVRE-GILLY, au sujet des accidents vasculaires cérébraux, pensait que l'héparinisation devait être réservée à l'embolie cérébrale, chez le cardiaque mitral, surtout dans le but de lui éviter de nouvelles embolies.

Nos observations.

Nos présentons ici 7 observations de malades que nous avons traités par les anticoagulants pour des embolies d'origine cardiaque.

— 6 de ces 7 malades étaient atteints d'hémiplégie (obs. 44, 45, 46, 47, 48 et 49).

— Le septième présentait une thrombose artérielle du membre inférieur droit (obs. 50).

— 6 fois, ces accidents emboliques survinrent chez des mitraux anciens (maladie mitrale ou rétrécissement mitral certains dans les antécédents) (obs. 44, 45, 46, 47, 49 et 50).

— Une fois il s'agissait d'un malade sans lésion valvulaire, mais qui était en arythmie complète.

— Sur les 6 malades hémiplégiques, nous avons : 5 hémiplégies droites avec aphasie (obs. 44, 46, 47, 48 et 49), et une hémiplégie gauche (obs. 45).

— Pour toutes nos observations, sauf pour le n° 48, il s'agit de femmes.

Enfin, rappelons que, toutes les fois, il fallait instituer un traitement d'urgence. Aussi, 6 fois sur 7, nous avons mis immédiatement les malades à un traitement d'attaque avec héparine et tromexane associés. Les doses d'héparine que nous avons administrées étaient en moyenne de l'ordre de 400 à 800 mmg. par 24 heures en injections intra-veineuses. Une fois même (obs. 50), nous avons donné 800 mmg. d'héparine par 24 heures, en associant les injections intra-veineuses et intra-artérielles. Une fois seulement (obs. 47), nous n'avons utilisé que le tromexane. Mais s'il s'agissait bien d'une embolie récente, celle-ci venait après un premier accident embolique apparu 10 jours auparavant, et ayant cédé à la Novocaïne.

Ce n'est que devant l'échec de ce même traitement, au cours du deuxième accident, que nous avons décidé de mettre la malade aux anticoagulants. Nous avons, alors, employé non pas l'héparine, mais d'emblée le tromexane. Cette observation rentre dans le groupe des malades ayant paru nettement bénéficier de cette thérapeutique.

Nous ne voulons pas ici tirer des conclusions d'un si petit nombre d'observations. Nous examinerons seulement, la manière dont ces malades ont réagi aux anticoagulants en devenant plus ou moins facilement hypocoagulables ; puis nous parlerons de nos malades qui ont vu régresser leur affection, et, de nos échecs. Nous terminerons enfin, en insistant un peu sur le cas d'une

malade qui a été soumise à un traitement au long cours aux anticoagulants et sur celui de la malade qui a fait une thrombose artérielle du membre inférieur droit.

*
**

Tous nos 7 malades sont devenus hypocoagulables rapidement. En effet, pour les malades des observations 50 et 46, les tests, pratiqués 24 heures après l'application du traitement anticoagulant montraient déjà une hypocoagulabilité satisfaisante. Il en était de même au bout de 48 heures (obs. 48), et de 4 jours au maximum pour les observations 44 et 45. Seuls, les malades des observations 47 et 49 n'eurent des tests accusant une réelle hypocoagulabilité qu'à partir du septième jour. Mais il est permis de penser que ces malades étaient hypocoagulables dès avant. En effet, si des impossibilités techniques nous ont empêché de connaître plus rapidement l'état de leur coagulabilité, celle-ci, nous étant révélée, au septième jour, par un T. P. et un T. H. respectivement à 5 % et + 30, et à 13 % et 29.9, nous autorise bien à dire qu'une hypocoagulabilité normale devait être acquise déjà depuis quelques 48 heures au moins.

Tous, sauf celui de l'obs. 48, sont restés très franchement hypocoagulables durant toute la durée de leur traitement. Cependant, *malgré ces réactions heureuses, nous avons enregistré des échecs.*

Un échec total, pour la malade de l'observation 45, dont l'hémiplégie n'a pas été améliorée après 43 jours de traitement.

Un échec partiel pour la malade de l'observation 44, dont l'aphasie a disparu ; mais dont l'hémiplégie droite a très peu régressée, et est devenue spasmodique après 70 jours d'hospitalisation.

Quant au malade de l'observation 48, il n'a nullement été amélioré, lui non plus, puisqu'il a conservé son hémiplégie droite et son aphasie. Sans doute, disons-nous plus haut, qu'il n'est pas demeuré hypocoagulable, pendant les 45 jours de son traitement ; mais nous ne pouvons imputer cet échec à ce manque d'hypocoagulabilité, puisque les deux malades, dont nous venons d'exposer les cas, n'ont aucunement bénéficié de leur hypocoagulabilité durable.

Par contre, les malades des observations 46, 47, 49 et 50, rentrent dans le cadre *des résultats satisfaisants*.

En effet, la malade de l'observation 46, entrée avec une hémiplegie droite et une aphasie, avait considérablement récupéré en un mois. Deux mois, jour pour jour, après son admission, elle quittait le Service en pouvant marcher et ayant fait de gros progrès, au point de vue parole. Nous l'avons mise à un traitement continu à 0.5 comprimé de tromexane, pendant 3 mois et l'avons suivie à la consultation régulièrement pendant 6 mois. Si elle conservait une certaine dysarthrie, ses signes neurologiques, s'étaient amendés. En tout cas, elle ne fit aucun accident nouveau.

Il en est allé de même pour les malades des observations 47 et 49. L'une (47), en 70 jours, l'autre (49), en 30 jours, ont vu la régression à peu près totale de leur hémiplegie droite et de leur aphasie. Toutes deux avaient une marche normale. Seules persistaient quelques légères difficultés de prononciation.

Particulièrement intéressant, nous apparaît le cas de l'observation 47. Cette malade, en effet, âgée de 49 ans, était porteuse depuis l'âge de 15 ans, d'une lésion mitrale. L'arythmie complète apparut à l'âge de 46 ans. Dix jours avant l'accident qui la fit hospitaliser, elle avait eu une hémiplegie transitoire, dont la novocaïne, instituée d'urgence, était venue à bout. Mais, la seconde fois, malgré un traitement par la novocaïne, *aussi précocement appliquée*, l'hémiplegie droite et l'aphasie ne furent pas améliorées. Les anticoagulants, par contre, mis en œuvre dans les 24 premières heures, en eurent raison. Sans vouloir inférer par ce seul exemple, que c'est au seul traitement anticoagulant que l'on doit ce succès, cette coïncidence entre, l'échec du traitement classique à la novocaïne pour le deuxième accident, et les résultats obtenus alors par les anticoagulants, ne laisse pas d'être en faveur de ceux-ci. En tout cas, on ne peut regretter d'avoir décidé de les prescrire.

Il nous reste maintenant à dire quelques mots de l'observation 50. Cette observation, concernant une malade de notre Service, fut présentée dans la thèse de J. DESSERT (1954) à propos

du traitement médical des embolies artérielles des membres. Il s'agissait d'une malade de 52 ans, ayant une maladie mitrale avec arythmie complète et défaillance cardiaque périphérique. Brusquement, elle fit une embolie du membre inférieur droit. En raison de son état général, il n'est pas possible d'envisager d'intervention. On la soumet alors immédiatement à un traitement anticoagulant intensif associé à la xylocaïne (héparine intra-artérielle et I. V. pendant 48 heures, puis tromexane pendant 15 jours). Vingt heures après l'institution du traitement le membre inférieur droit se réchauffe. Dix jours après, on perçoit la tibiale postérieure droite, alors qu'à l'entrée, seul le pouls fémoral était perceptible. Un mois après, enfin, le pouls poplité droit est, lui aussi, senti.

Sans préjuger du mode d'action des anticoagulants sur les embolies artérielles, on rappellera ici, à propos de cette observation, la conclusion principale de DESSERT, après son étude de 16 observations d'embolies ; « la médication anticoagulante est susceptible d'apporter un complément efficace à la thérapeutique non-opératoire des embolies artérielles des membres ». Il ajoutait aussi, que cette médication pouvait avoir un effet favorable sur la « maladie embolisante », en prévenant la répétition des accidents.

*
**

Nous pouvons dire, quant à nous, qu'aucun de nos 7 hospitalisés n'a présenté de nouveaux accidents une fois soumis aux anticoagulants. Le rôle, en quelque sorte préventif, des anticoagulants semble bien réel, surtout si l'on veut bien se rappeler l'observation 47 que nous avons longuement analysée. Cette malade en était déjà à son deuxième embol en 10 jours, quand nous la primes en charge. Non seulement elle ne fit, pas plus que les autres, de nouvel accident, mais elle rentre dans le groupe des malades ayant vu régresser leur affection.

Nous terminerons, enfin, en signalant simplement que, pour ces 7 malades, nous n'avons eu aucun accident hémorragique dû aux anticoagulants. Et cela, malgré une hypocoagulabilité parfois considérable. Hypocoagulabilité, que l'on peut trouver excessive.

Mais on nous concédera que la tâche du médecin, qui dirige l'administration des anticoagulants comme traitement d'urgence des embolies cérébrales, n'est pas sans difficultés.

*
**

Là, comme ailleurs, il est certain que la médication anticoagulante compte des échecs. On ne peut pas, cependant, à notre avis, ne pas tenter d'en faire bénéficier les malades atteints d'embolies artérielles. Etant bien entendu, qu'en matière d'accidents cérébraux, elle ne sera de mise que s'il s'agit véritablement d'embols. Malgré le petit nombre de cas présentés, elle nous paraît avoir été efficace, et nous pensons qu'elle est ici une thérapeutique d'urgence.

De toute façon, nous croyons qu'elle joue un grand rôle en prévenant la répétition des embols.

*
**

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA MEDICATION ANTI-COAGULANTE

Mis à part quelques accidents d'intolérance, de type anaphylactique, rencontrés uniquement au cours de traitements à l'héparine, les complications des anticoagulants les plus fréquemment observées restent les *hémorragies*.

Choc à l'héparine.

Nous ne nous étendrons pas très longuement sur les accidents de type anaphylactique dûs à l'héparine. Le plus souvent, on les attribue à des impuretés du produit, et non à l'héparine elle-même. Ce sont surtout les auteurs suédois qui les ont mentionnés les premiers. La plupart du temps, il s'agit, fort heureusement, de petits chocs (avec frissons, élévation de température et sueurs) survenant une à deux heures après la dernière injection d'héparine. FAVRE-GILLY, qui en 1951, en avait observé 3 cas, ajoute que ces chocs apparaissent : « rarement après la première injection, le plus souvent après une série d'injections, comme si le sujet était sensibilisé ». Cet auteur pense qu'il suffit alors de changer d'ampoules, et que ces incidents ne contre-indiquent en rien la poursuite du traitement.

Pourtant, certains *accidents mortels* d'intolérance à l'héparine ont été signalés. Empressons-nous d'ajouter tout de suite, qu'ils sont rares.

— En 1952, BEAUMONT et ses collaborateurs en publient un cas mortel.

— En 1953, SACCANI et SECCHINI en rapportent un cas vu dans leur Service hospitalier. La même année, à Lyon, P. CAHEN, aux Assises départementales du Rhône (IV^e session), intervenant dans la discussion sur le traitement de l'infarctus du myocarde,

fait état de deux cas de choc mortel à l'héparine (l'un au cours du traitement d'un infarctus, l'autre au cours du traitement d'une phlébite du post-partum). Tous deux survinrent à la suite de la *première injection d'héparine*.

Nous n'insisterons pas davantage sur ce sujet. Nous n'avons eu, d'ailleurs, non seulement aucun accident de ce genre, chez les malades dont nous présentons les observations aujourd'hui, mais nous n'en avons pas trouvé traces, non plus, parmi l'ensemble des malades du Service du D^r BORQUIN, traités à l'héparine depuis que cette médication y est utilisée.

*
**

Hémorragies.

Mais, il en va tout autrement des accidents hémorragiques provoqués par les différents anticoagulants.

Ici, les publications sont de plus en plus nombreuses et on ne saurait les citer toutes.

Un certain nombre ne servit d'abord qu'à faire connaître des observations isolées d'hémorragies graves. Le plus souvent la Dicoumarine en était responsable, soit que les doses absorbées fussent trop importantes, soit que les contrôles de laboratoire fussent insuffisants.

Dès 1942, aux Etats-Unis, PRANDONI et WRIGHT, puis KEYES et SCHAEFFER, publient les premiers cas. Tandis que d'autres cas sont dénombrés aux Etats-Unis, ce sont, en Suède, les observations d'ABRAMSON, de LEVAN et de FAHREUS qui paraissent en 1943.

En France, sont publiés des cas d'hémorragies graves (dont plusieurs sont mortelles) notamment par Jean BERNARD en 1947 ; par GREYSEL et LEYNAUD, à Lyon en 1947 ; par SOULIER et BAY en 1948 ; par PARAF, LEWY et ROBINNEAUX en 1948 ; à Lyon encore et toujours en 1948, par CROIZAT et FAVRE-GILLY dans la thèse de BARTHE ; par NOTTER et GARMIER (1948) puis par PIGEAUD et NOTTER.

En 1949, DUFF et SHULL réunissent 23 cas d'hémorragies mortelles par le Dicoumarol, dont 9 hémorragies cérébrales. C'est cette même année que paraissent, en Italie cette fois, les obser-

vations de SECCO et VITTONI. C'est en 1950, que paraissent à Lyon celles de NOTTER et NOEL.

Parmi les cas publiés, plus récemment, nous citerons : en 1951, ceux de WEISS et HOLLANDER, de GOLSTEIN et WOLFF (3 cas d'hématome du péricarde au cours d'infarctus du myocarde traités par le dicoumarol). Toujours en 1951, ceux de MARCELLI, GAUTHIER (une hémorragie rétropéritonéale mortelle après infiltration lombaire). En 1952, les deux cas rapportés par SOULIER dans la thèse de Madame LARRIEU, et deux autres par DE GENNES et BEAUMONT. En 1952, également RUSSEK et ZOHMAN, en publiant les résultats de leur enquête sur la valeur des anticoagulants dans le traitement de l'infarctus du myocarde, (enquête faite dans toute l'étendue des Etats-Unis) mentionnent que 104 de leurs 228 correspondants leur ont signalé avoir observé de sérieuses complications hémorragiques dues au traitement anticoagulant. Ces auteurs ajoutent que 64 des cardiologues, par eux consultés, totalisaient 122 décès par cette même cause.

Quant aux hémorragies isolées dues à l'héparine, elles sont beaucoup plus rares, et souvent plus bénignes. Nous citerons ici la publication de FAVRE-GILLY, SAUTOT et GAUTHIER rapportant 3 hémorragies graves au cours d'héparinisation en chirurgie vasculaire (1950).

Mais parallèlement à ces d'hémorragies isolées, paraissent des études statistiques sur les accidents hémorragiques occasionnés par les anticoagulants. A mesure que cette médication est plus répandue, les statistiques sont de plus en plus importantes. Il devient alors plus aisé de tirer des conclusions d'ordre pratique.

Ce sont PRANDONI et WRIGHT qui, en 1940, rapportent les premiers, 8 cas d'hémorragies plus ou moins graves, mais dont aucune n'est mortelle, sur 20 malades traités par le dicoumarol.

Dès 1945, en Suède, BRUZELIUS peut faire état de 1.448 cas de traitement préventif post-opératoire par le dicoumarol. Il ne relève que 64 hémorragies. Le pourcentage est donc de 4,4 % contre 40 % dans les cas de WRIGHT.

En 1946, AGGELER ayant réuni 1.471 observations de malades soumis aux anticoagulants (malades faisant partie de séries de 9 provenances différentes), trouve 123 cas d'hémorragies, soit un pourcentage de 8,3 %. Par contre, ALLEN, la même année pour 1.686 cas de traitements post-opératoires à la dicoumarine ne trouve que 5 % d'hémorragies.

ALLEN, HINES, KVALES et BARKER en 1947, pour 2.307 malades traités aux anticoagulants retrouvent à peu près la même proportion d'hémorragies puisqu'elle est de 5.2 %.

En 1949, WRIGHT, mentionnant 800 cas de malades, atteints de thrombose coronarienne traités par la dicoumarine, rapporte 30 hémorragies, soit 11 % des cas.

Des travaux d'ensemble, portant sur des traitements par l'héparine seule, sont également publiés. Tous font ressortir que la proportion des accidents hémorragiques est plus faible avec ce médicament que par le dicoumarol. Nous citerons BAUER, qui, en 1947, rapportant 288 cas traités par l'héparine, déclare 4 hématomes et 2 hémarthroses, soit 6 hémorragies. Ce qui donne un pourcentage de 2,15 %.

A partir de 1949, paraissent en France des études sur l'utilisation du tromexane. LIAN signale, en effet, cette même année: 5 hémorragies sur 80 malades traités, et FAVRE-GILLY 3 hémorragies sur 60 traitements. Il en paraît aussi sur la Pindione. FAVRE-GILLY rapporte deux hémorragies sur 60 cas et BLAUSTEIN, deux sur 100 cas.

Puis ce sont les statistiques de malades traités par plusieurs anticoagulants : celles de WERTHEIMER, FRIEH et FAVRE-GILLY, en 1951, qui, pour 50 malades ayant eu de l'héparine et de la dicoumarine, rapportent 7 accidents hémorragiques.

-- celles surtout de BEAUMONT, MAURICE, ROGOWSKY et LE-NÈGRE (1952) qui portent sur 450 malades traités par l'héparine, la dicoumarine et le tromexane, pour des thromboses veineuses ou artérielles, et où il est signalé 36 hémorragies dont 4 mortelles ; soit un pourcentage de 8 %.

A propos de cette statistique, ces auteurs parisiens insistent beaucoup sur la fréquence des *prédispositions locales ou générales aux hémorragies* ; et aussi sur l'importance des *contrôles de laboratoire*, contrôles qui doivent être fréquents et exécutés par un personnel très qualifié.

Nous ne terminerons pas sans citer la statistique personnelle du Dr FAVRE-GILLY, rapportée dans la thèse de M^{lle} MILLISCHER en 1954, où l'auteur étudie en détail 30 accidents hémorragiques, dont deux mortels, survenus au cours de 370 cas de traitements anticoagulants. La fréquence des complications hémorragiques est donc de 8,2 %. Les traitements anticoagulants s'adressaient ici uniquement à la prévention ou au traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires.



De toutes ces statistiques, il est intéressant de retenir les conclusions qui s'en dégagent.

— Tout d'abord, s'il y a de nombreux cas mortels publiés, ils sont cependant assez rares ; et, le plus souvent, il s'agit d'hémorragies isolées à évolution bénigne. Cependant, les hémorragies plus sérieuses ne sont pas l'exception. Ce sont surtout les hémorragies par la dicoumarine qui sont les plus fréquentes et les plus graves ; celles occasionnées par le tromexane, et plus encore par l'héparine, étant plus rares et moins alarmantes. En outre, ces hémorragies se voient plus souvent au cours des traitements curatifs qu'au cours des traitements préventifs.

— Si l'on peut, parfois, incriminer des erreurs de posologie et une insuffisance des contrôles de laboratoire (contrôles sur lesquels insistent tous les auteurs et en particulier LENÈGRE et BEAUMONT), de l'ensemble des publications, il ressort (ainsi que FAVRE-GILLY le fait bien remarquer dans la thèse de M^{lle} MILLISCHER) que « l'élément le plus souvent responsable de la localisation d'une hémorragie est la présence d'une affection organique, créant le point d'appel hémorragique : tumeur du tube digestif, hémorroïdes, hernie diaphragmatique de l'estomac, calculs du rein... ». A ces points d'appel s'ajoute aussi très fréquemment celui des *injections intra-musculaires* (antibiotiques surtout). Il ressort également que, parmi les hémorragies bénignes, ce sont les hématuries qui sont le plus souvent rencontrées.

FAVRE-GILLY, enfin, pense, d'après sa statistique, que les hémorragies dues aux anticoagulants sont plus souvent rencontrées chez l'homme que chez la femme, et avec un plus fort pourcentage au-delà de 60 ans.

TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES

Avant de passer à l'analyse de nos observations de malades ayant présenté des accidents hémorragiques aux anticoagulants, nous rappellerons brièvement le traitement de ces hémorragies.

— Avant tout il faut, bien sûr, abandonner immédiatement la médication anticoagulante, dans tous les cas.

— Pour les malades soumis à l'héparine cet arrêt suffit le plus souvent. On peut aussi cependant combattre l'hémorragie

par le sulfate de protamine, à la dose de 1mmg. à 1 mmg. 5 par mmg. d'héparine à neutraliser, en injection intra-veineuse. On injectera donc une dose de sulfate de protamine un peu supérieure à la dernière dose d'héparine administrée: 50 à 100 mmg. en moyenne, soit 5 à 10 cc. de la solution à 1 % de protamine.

— Pour les malades ayant reçu des dérivés de la dicoumarine ou de la phényl-indane-dione, outre l'arrêt de ces médicaments, il faut souvent devant l'hémorragie injecter par voie veineuse 50 mmg. de vitamine K 4 synthétique hydro-soluble, ou encore 50 mmg. d'émulsion stable de vitamine K 1 naturelle. D'après SOULIER, J. P. et M^{me} LARRIET, cette vitamine serait plus active dans ces cas que les vitamines K synthétiques.

Mais souvent, devant la gravité de l'hémorragie, il faut avoir recours aux transfusions sanguines. Transfusion de sang frais de préférence, ou de plasma frais. Parfois, il faut renouveler ces transfusions.

Avec ce traitement bien conduit, on peut souvent enrayer ces accidents hémorragiques. Il n'est que trop vrai cependant, que parfois, l'hémorragie se produit avant qu'on ait pu la redouter par les résultats des tests de laboratoire, tant est grande la sensibilité de certains sujets aux anticoagulants. Parfois encore, et cela est plus redoutable, l'hémorragie intéresse d'emblée des territoires où elle provoque des désordres irrémédiables, notamment au niveau du système nerveux central. Le traitement, même immédiatement entrepris et si correct soit-il, ne pourra pas toujours dans ces cas empêcher une évolution mortelle ou des séquelles importantes.

*
**

Nos observations.

Nous rapportons ici sept observations de malades qui ont présenté des accidents hémorragiques au cours du traitement anticoagulant. (Obs. 2, 3, 5, 23, 36, 40 et 52). Ce chiffre sans doute est assez élevé pour un total de 52 malades ayant reçu des anticoagulants. Toutefois, nous ferons remarquer qu'il s'agissait uniquement de traitements curatifs. Chacun sait qu'en pareille occasion le pourcentage des accidents hémorragiques est plus élevé.

Il s'agissait aussi, de malades très divers, atteints non seulement de thromboses veineuses, mais d'infarctus du myocarde, voire même d'insuffisance cardiaque.

Nous ajouterons, en outre, qu'en pareille matière, on ne saurait établir de pourcentage ayant une réelle valeur, tant il est vrai que, seules les grandes statistiques, portant sur plusieurs centaines de cas, peuvent offrir une certaine garantie. On rencontrera, en effet, un bon nombre d'accidents hémorragiques au cours du traitement de 50 ou 100 malades ; puis on n'en verra plus un seul, ou très peu du moins, dans 100 ou 200 autres traitements.

N'oublions pas, non plus, de rappeler, que nous présentons ici, tous nos cas d'hémorragies, quelle qu'ait été l'importance de celle-ci. Fort heureusement d'ailleurs, la plupart du temps, il s'agissait d'accidents très bénins.

Nous commencerons donc par l'étude des accidents hémorragiques peu sévères pour terminer par celle des deux cas d'hémorragies graves. Nous rechercherons dans l'un et l'autre groupe, les causes de ces hémorragies, et s'il eût été possible de les éviter.

ACCIDENTS BÉNINS

Quatre de nos malades ont fait des *accidents bénins* (obs. 3, 5, 36 et 40).

Les malades des observations 3 et 5 étaient traités pour infarctus du myocarde, ceux des observations 36 et 40 pour phlébite. Ces 4 malades n'avaient reçu que du tromexane.

Pour l'ensemble de ces quatre observations, nous avons :

- Deux fois des hématuries (obs. 36 et 40).
- deux fois des hématomes (obs. 36 et 40).
- deux fois des hémorragies intestinales (obs. 3 et 5).
- une fois une épistaxis (obs. 5).
- trois fois sur quatre, les malades ont présenté plusieurs hémorragies chacun (obs. 5, 36 et 40).

Le malade de l'observation 3 n'a fait qu'une petite hémorragie intestinale légère dans la matinée du 20-3-52. Il devait décéder dans un état syncopal, le soir même de son infarctus du myocarde. On a pu faire une autopsie qui ne montra rien d'anor-

mal sur les viscères intestinaux. Sans doute était-il hypocoagulable peu de temps auparavant, puisque le 16-3-52, le T. P. était à 33 % et le T. H. à + de 30'. Mais il n'avait eu aucune hémorragie, et ce jour du 20-3, son T. P. était à 100 % et son T. H. à 15/11. Peut-on alors vraiment considérer son hémorragie comme due au traitement anticoagulant ? Il est permis de se le demander. En tout cas, aucun de ses T. P. ne furent inférieurs à 28 %. Il est vrai que ses T.H. indiquaient, même pour des T.P., à 48 % par exemple, une tendance nettement hypocoagulable ; le T. H. correspondant étant de 30/12. Si l'on admet, cependant, la responsabilité des anticoagulants pour son hémorragie intestinale, celle-ci fut de toute façon très légère, puisqu'aucune trace n'en fut retrouvée à la vérification. En outre, ce malade doit être considéré, alors comme une preuve de la nécessité de ne pas se fier au seul taux de prothrombine, mais d'y adjoindre le test à l'héparine in vitro. Ce test était en l'occurrence, le seul à rendre compte de l'hypocoagulabilité du malade.

Le malade de l'observation 5, lui aussi traité par les anticoagulants pour un infarctus, a fait, après un jour de traitement, une *rectorragie*. Il avait reçu 2 comprimés de tromexane, son T. P. était à 20 %, son T. H. à 22/12.

Nous avons arrêté alors la médication, puis devant un T. P. à 100 % et un T. H. à 10/10, nous l'avons repris, avec des doses faibles de 1 comprimé par jour. Avec 1,5 comprimé, nous avons eu une phase de grande hypocoagulabilité avec un T. P. à 5 %, et un T. H. à + 30, pendant une semaine entière, mais sans accident hémorragique. Tout se passa bien pendant deux mois. Le 12-3-54, le malade qui était hypocoagulable peu de temps avant, a un T. P. de 5 % et un T. H. à 19/10 pour 2 comprimés et demi de tromexane par jour. On lui donne encore 2 comprimés et demi le 13-3, puis on arrête tout traitement, car le malade va beaucoup mieux. Le 16-3, soit 2 jours après cet arrêt, il fait une *épistaxis*, son T. P. est à 5 %, son T. H. à + 30. Aucun traitement antihémorragique n'est entrepris puisque la médication anticoagulante était déjà suspendue. Cette épistaxis s'arrête d'ailleurs très vite et le 19-3, le T. P. est à 100 %, le T. H. à 10/9.

En somme, ici, la rectorragie *aurait pu être évitée* puisque le malade était très hypocoagulable dès l'entrée.

L'épistaxis aussi, car devant le test du 12-3, on aurait dû ne pas lui donner le lendemain encore 2 comprimés et demi. La réponse de ces tests du 12-3 a dû être connue trop tardivement pour permettre l'arrêt immédiat des anticoagulants.

— La malade de l'observation 36 était soignée pour phlébite du membre inférieur gauche. Après 6 jours de traitement au tromexane, elle fait de *volumineux hématomes fessiers* avec un T. P. de 15 % et un T. H. à 25/8. Tout traitement est alors suspendu pendant 9 jours. Elle avait à ce moment, 1,5 comprimé, un jour, et, 1 comprimé le lendemain, alternativement. Après 6 jours, le T. P. est à 28 %, le T. H. à 20/10 : la malade présente quelques *hématuries légères* il est vrai. On arrête toute médication anticoagulante, la malade va très bien et quitte le Service. Là, encore le T. P. était nettement en deçà de la marge de sécurité et seul le T. H. indiquait l'hypocoagulabilité. Celle-ci n'était, toutefois, pas exagérée puisque l'on avait atteint très exactement le « taux de prothrombine efficace » de SOULIER et LE BOLLOCH. L'hémorragie fut bénigne sans doute, *mais on ne peut s'accuser de fautes dans l'administration du traitement ici.*

Toutefois, il faut reconnaître que, si l'on ne pouvait prévoir l'hématurie, peut-être aurait-on évité les hématomes fessiers, si la malade n'avait pas été soumise à des injections I. M. d'analeptiques cardio-vasculaires, en raison d'une légère insuffisance cardiaque.

— Il nous reste maintenant à étudier les accidents hémorragiques de la malade de l'observation 40. Celle-ci était hospitalisée pour une phlébite du membre inférieur droit, remontant à plus de 8 jours, et survenant 2 mois et demi après une périphlébite du membre inférieur gauche. Le jour même de son hospitalisation, elle prend 3 comprimés de tromexane. Le lendemain, elle fait une *légère hématurie*. Le T. P. est à 5 %, le T. H. à 15/9.5. Il ne saurait être question ici d'hypocoagulabilité précoce, puisqu'on était au dixième jour de la thrombose. Le taux de prothrombine efficace n'était même pas obtenu. Peut-être, aurait-on dû, alors, passer à l'héparine, selon la recommandation de SOULIER. On poursuivit néanmoins avec le tromexane, à des doses de 0,5 comprimé par jour (2 fois 4) pendant 6 jours. Au septième jour, *hématome de la fesse gauche et cela sans aucune injection de quoi que ce soit*. Le T. P. est à 5 %, le T. H. à + 30. Aucun autre accident hémorragique n'apparaît cependant. On laisse

même la malade aux anticoagulants avec des doses de 1/4 à 0,5 comprimé par jour alternativement d'abord, puis à 1/4 de comprimé par jour tous les jours.

Peut-être aurait-on pu éviter l'hématome, soit en passant à l'héparine, soit en suspendant tout traitement anticoagulant au lieu de baisser considérablement les doses comme nous l'avons fait. Nous ne croyons pas cependant, que l'on pouvait prévoir l'hématurie du premier jour.

ACCIDENTS GRAVES

Trois de nos malades ont présenté des *accidents hémorragiques graves* dûs aux anticoagulants (obs. 2, 23 et 52). Tous trois n'avaient reçu que du tromexane.

Pour le malade de l'observation 2, il s'est agi d'un très important et *grave hématome* de tout le membre inférieur gauche.

Pour les malades des observations 23 et 52, nous avons affaire à des *hémorragies méningées qui furent toutes deux mortelles*.

Le malade de l'observation 2 était entré dans le Service pour infarctus myocardique, le 5-4-54. Avant tout traitement, ses tests sont les suivants le 6-4-54 : T. P. 34 %, T. H. 9/8. Il est donc manifestement hypercoagulable, bien que se trouvant dans la phase d'hypocoagulabilité de LEXÈGRE et BEAUMONT. On lui fait prendre 3 comprimés de tromexane le premier jour, puis 2 le lendemain, et 1,5 comprimé les jours suivants. Après 4 jours, les tests continuent à prouver son hypercoagulabilité : T. P. 47 %, T. H. 10/9. On poursuit donc le traitement avec 1,5 comprimé par jour. Le 13-4-54, on obtient un T. P. à 18 % et un T. H. à 16/8. On avait donc, semblait-il, atteint le taux de prothrombine efficace et on continuait d'administrer 1,5 comprimé par jour de tromexane afin de maintenir le T. P. à 18 %. Mais le 16-4, le T. P. est à 26 % et le T. H. à 10/8. Le 20-4, sans tenir compte d'un T. P. à 14 % pour un T. H. à 13/8 (*alors qu'il y avait sûrement une erreur*), on met le malade à 2 comprimés. Le 23-4, le T. P. est à 10 %, le T. H. à 27/10. Malheureusement, ici, la *faute thérapeutique est indiscutable*. Par un malentendu, le malade est encore laissé à 2 comprimés. Le 26-4, après une injection intra-musculaire, se développe un énorme hématome de tout le

membre inférieur gauche, amenant une anémie à 1.500.000 G.R., avec un petit souffle anémique. Le lendemain, le 27-4, le T. P. était à 5 % et le T. H. à + 30'. On fut obligé de transfuser le malade, ce qui évita sans doute le pire ; mais l'hématome mit un mois et demi à régresser et le malade conserva des séquelles importantes : disparition de l'achilléen, hypoesthésie de la loge antéro-externe de la jambe, et anesthésie totale du pied malgré l'électrothérapie entreprise d'emblée.

Par conséquent, on peut dire que, si une réponse de laboratoire, forcément erronée, nous fit augmenter les doses d'anti-coagulants au lieu de les maintenir aux mêmes quantités, la seconde faute thérapeutique est certaine. Elle n'est dûe qu'à un malentendu dans la transmission des prescriptions. Ici, encore, on trouve une cause déclenchante à l'hématome : une piqûre intra-musculaire.

*
**

La malade de l'observation 23 décédée d'hémorragie méningée après 9 jours de traitement au tromexane était aussi soumise à cette médication pour un infarctus du myocarde. Elle, encore, *fut victime d'une erreur de posologie*.

C'était une malade, de clientèle particulière du D^r Bouquin, qui était venue à son cabinet le 18-10-54. Le D^r Bouquin diagnostiqua un infarctus antéro-septal et conseilla à son médecin traitant d'utiliser le tromexane aux doses normales (3 comprimés le premier jour, 2 le deuxième et 1.5 les jours suivants). Le laboratoire donne des résultats des tests de coagulabilité qui sont manifestement faux. Le 25-10, il donne un T. H. à 30' avec rapport malade sur témoin à 1.6. Le médecin traitant trompé par cette réponse, poursuit encore deux jours la médication anti-coagulante. Le 27, les premiers signes hémorragiques se dévoilent : épistaxis, gingivorragie, puis douleurs lombaires. Le 29-10, la malade mourait d'hémorragie méningée, sans que le traitement antihémorragique entrepris puisse enrayer l'évolution mortelle de l'affection.

Nous remarquerons aussi que la malade était un peu hypertendue, et que, peut-être, il eût été plus prudent d'en tenir compte davantage dans la décision thérapeutique. Sans doute n'avait-elle que 18/10 cc 18-10-54 ; mais elle avait déjà eu 20/11 en juin 1951.

Il en va tout autrement de la malade de l'observation 52. Cette dernière, hospitalisée dans le Service le 20 janvier 1953, pour état sub-fébrile, avec insuffisance cardiaque modérée, n'est mise aux anticoagulants (en l'occurrence : tromexane) que le 8 mars. Pendant plus d'un mois et demi, on avait tenté d'agir sur sa fièvre par deux traitements successifs : l'un avec du gentisate, l'autre avec de la pénicilline. Avant tout traitement anticoagulant il est prouvé que cette malade était hypercoagulable : T. P. à 95 %, T. H. à 12/11. Le traitement classique est donc entrepris le 8 mars aux doses habituelles. Le 12 mars, le T. P. est à 28 %, le T. H. à 17/12. On continue de donner 1,5 comprimé par jour. Le 14 mars, la malade, sans aucun signe hémorragique avertisseur, entre dans un coma progressif avec raideur de la nuque, L.C.R. hémorragique. Les signes d'hémorragie méningée se confirment. La malade succombe à cette affection en 48 heures, sans que la thérapeutique antihémorragique puisse agir.

Nous ne pouvons nous reprocher pour ce cas aucune faute de posologie ou d'indication. Peut-être y avait-il une prédisposition de la part de cette malade à saigner au niveau de son système nerveux entral. Nous croyons que ce cas rentre dans le groupe des malades, assez peu nombreux heureusement, particulièrement sensibles aux anticoagulants.

Conclusions.

De l'analyse de nos cas d'accidents hémorragiques provoqués par la médication anticoagulante, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Si parfois, l'hémorragie, qu'elle soit grave ou bénigne dans ses conséquences, est totalement imprévisible, il nous semble certain que beaucoup de ces accidents hémorragiques peuvent être évités la plupart du temps.

Il convient de rappeler qu'il nous aurait suffi :

de faire plus grand cas du taux de prothrombine efficace.

de faire plus systématiquement encore la vérification de la phase d'hypocoagulabilité précoce (qui est loin d'être constante, à notre avis, mais mérite qu'on y prenne garde) avant tout commencement de traitement.

—de vérifier davantage si la posologie que nous désirions donner était bien celle qui était administrée au malade, (la faute, dans le cas contraire, étant entièrement nôtre).

— de ne pas prescrire d'injections intramusculaires pendant le traitement anticoagulant.

— de prendre davantage garde au chiffre de la tension artérielle.

— de penser enfin, qu'une réponse de laboratoire est bien probablement entachée d'erreur, quand elle ne correspond pas à celles qui l'ont jusqu'ici précédée.

pour voir nos accidents bénins réduits à *deux au maximum* et nos accidents mortels à *un seul*.

C'est pourquoi, nous persistons à penser que la médication anticoagulante bien que n'étant pas sans danger, doit continuer d'être prescrite avec une vigilance accrue, ce qui permettra d'en faire bénéficier un très grand nombre, tout en réduisant les accidents dont elle est responsable à un pourcentage des plus faibles.

CONCLUSIONS

1° Malgré les inconnues encore nombreuses qui président au mécanisme de la coagulation, la médication anticoagulante actuelle, Tromexane, Pindione ou Héparine, notamment, est une arme extrêmement précieuse.

2° Son action doit toujours être contrôlée par des tests à l'Héparine que viendront épauler des dosages de Prothrombine. L'obtention de l'hypocoagulabilité s'impose avant toute mobilisation de phlébite.

3° Il existe certains cas de phlébites, heureusement rares, où toute médication anticoagulante est vouée à l'échec le plus complet. La mobilisation de tels malades expose à voir apparaître des embolies dont le pronostic peut toujours être grave. Par contre, la prolongation de cette thérapeutique, jointe au repos le plus absolu, évitera pareil accident.

4° En ce qui concerne l'Infarctus myocardique, la médication anticoagulante paraît avoir diminué de façon très appréciable le pourcentage de sa mortalité, ainsi qu'en témoignent la plupart des statistiques. Elle abaisse aussi la fréquence des complications thrombosantes ou emboligènes observables au cours de son évolution.

5° La médication anticoagulante est très active dans les embols artériels de la petite comme de la grande circulation. Elle est d'un puissant secours au cours de l'embolie artérielle pulmonaire. L'embol de la grande circulation est aujourd'hui parfois accessible à la chirurgie au niveau des membres. L'intervention est loin de donner toujours entière satisfaction. Les résultats obtenus par la médication anticoagulante sont souvent assez encourageants.

Un diagnostic formel d'embolie cérébrale impose la mise en œuvre de cette médication. Son efficacité est malheureusement inconstante.

6° Des accidents graves, mortels parfois même, sont à redouter au cours d'un traitement anticoagulant. Ils sont heureusement très rares. Ils peuvent s'observer, chez des malades parfaitement bien surveillés, de façon souvent imprévisible. Une surveillance, peut-être plus parfaite, permettrait de les rendre encore moins fréquents. Ils ne doivent cependant pas faire écarter cette médication quand son indication s'impose.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
FROMENT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Février 1955

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRANSON L. — Hajhlödming efter dikumarinbeandlung. *Svinska Lakartidn* 40, 2.336-2.339, 1943.
- AGGELER P. — Heparin and Dicumarol anticoagulants. *California and West Med.* 66 : 71-72 (Feb.) 1946.
- ALLEN E. V., BARKER N. W. et WAUGH J. M. — A preparation from spoiled sweet clover (3.3' methylene bis 4 hydroxycoumarin) wich prolongs coagulation and prothrombin time. *J.A.M.A.* 120 : 1009. Nov. 42.
- ALLEN E.V., HINES E.A., KVALE W.F. et BARKER N.W. — L'emploi du Dicoumarol comme anticoagulant. 2307 cas. *Annals of Inter. Medicine. Lancaster* 27 : 3-9-47.
- ALLEN E. V. — L'emploi des anticoagulants en clinique. *Journal of American Association.* 134-1947.
- ALLEN E. V. — Le traitement d'urgence des occlusions vasculaires. *J.A.M.A.* 135 : 15 (Sept. 6) 1947.
- BAUER G. — Heparin as a therapeutic aagainst thrombosis : Results of one year's treatment at Mariestad Hospital. *Acta Chirurgica Scandinavia.* Stockholm 86 : 267-3-42.
- BAUER G. — Considérations sur l'évolution, le diagnostic et le traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires. *Lyon Chirg.* 42 : 6-656-1947.
- BAUER G. — Nine years experience with Heparin in acute venous thrombosis. *Angiology.* Baltimore - 1 : 161 (April) 50.
- BEAUMONT J.L., MAURICE P., CHEVALIER H., COBLENTZ B. et LENÈGRE J. — Le traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde. *Le Semaine des Hôp.* 28 - N° 46. 1917 - 22-6-52:
- BEAUMONT J.L., MAURICE P., ROGOWSKI M. et LENÈGRE J. — Les accidents du traitement anticoagulant. *Sem. Hôp.* 28-46 : 1932-1952.
- BEAUMONT J.L. et GELE P. — Etude des effets de la phényl-indanedione et de l'ester éthylique de la dicoumarine sur la coagulation du sang. *Le Sang* - 8 : 748, 1953.
- BEAUMONT J.L., SCEBAT L. et LENÈGRE J. — La prophylaxie des thromboses et des embolies par le traitement anticoagulant prolongé. *Sem. Hôp.* 62 : 3467 - 14-10-54.
- BICKEL G. et DELLA SANTA R. — Un nouvel anticoagulant de synthèse : l'ester éthylique de l'acide dioxycoumarinyl acétique ou Tromexan. *Revue médicale de la Suisse Romande.* 69 - N° 9 : 545 - 25-9-49.

- BONPARIS A. Le test de tolérance in vitro à l'Héparine dans le contrôle de la thérapeutique anticoagulante. *Médecine et Laboratoire*. 10 : 263-267. Déc. 1951.
- BOURDE C. Etude de 143 cas de thromboses veineuses des membres traitées par les anticoagulants. *Arch. Mal. Cœur et Vaiss.* 7 : 611 - 1952.
- BOURGAÏN R. et BEAUMONT J.L. Modifications de la fibrinémie et de la fibrine B au cours des thromboses chez les cardiaques. *Le Sang* 5 : 433 - 1953.
- BRESNICK E., SELVERSTONE L.A., RAPPOPORT B., CHESKEY K., HULTGREN H.N. et SISE H.S. Expériences avec le dicoumarol dans l'infarctus du myocarde. *The New England Journal of Medicine* 23 Nov. 1953.
- BRUZELIUS S. Emploi clinique de la dicoumarine : études sur sa valeur prophylactique et thérapeutique dans le traitement des thrombo-embolies. *Acta Chirg. Scand.* 1945. 92. suppl. 100 - 1.219.
- BURT C.C., WRIGHT H.P. et KUBIK M. Clinical tests of a new coumarin substance. *British Medical Journal* 2 : 1250 (Dec. 3) 1949.
- CAHEN P. Compte rendu des Assises départementales du Rhône (4^e session) 8 Nov. 1953. Publié par *Rev. Lyonn. de Méd.* Fév. 1954, page 98.
- COSGRIFF S.W. Prophylaxis of recurrent embolism of intra-cardiac origin. *J.A.M.A.* 143 : 870 (July 8) 1950.
- CRAFOORD C. et JORPES. L'héparine dans la prophylaxie des thromboses. *J.A.M.A.* 116 : 2831. 1941.
- CREYSSSEL J. et LEYNAUD. Accident de type hémophilique consécutif à l'ingestion de doses excessives de 3-3' méthylène bis 4 hydroxycoumarine. *Lyon Chirg.* 42 - N° 1 : 110-113 Janv. Févr. 1947.
- CROIZAT P. La thérapeutique coagulante et anticoagulante. *Journ. de Méd. de Lyon.* 732 : 537 - 7-7-50.
- DELANNOY, LAGACHE et GAUTHIER. Hémorragie rétropéritonéale et périrénale à la suite d'infiltration lombaire pendant un traitement au dicoumarol. *Mém. Acad. Chirg.* 77 : 311-312. Mars 14. Avri. 4-51.
- DELLA SANTA R. Un nouvel anticoagulant de synthèse, le tromexan. *Schweiz. Med. Wschr.* : 79, 195 - 1949.
- DESIGAUD J. Contribution à l'étude des anticoagulants. *Thèse* Lyon 1951.
- DESSERT J. Contribution à l'étude du traitement médical dans les embolies artérielles des membres. *Thèse* Lyon 1954.
- DONZELOT E. et KAUFFMANN H. Héparine et rhumatisme : effets anti-exsudatifs de l'héparine. *Presse Méd.* 57 : 989. 22-10-49.
- DONZELOT E. et KAUFFMANN H. L'Héparine dans le traitement de la maladie rhumatismale et de certains processus exsudatifs. *Arch. Mal. C. et des V.* 43 : A. N° 3 - 229. Mars 50.

- DONZELOT E. — Traitement de l'infarctus du myocarde. Rapport des Assises Nationales de Médecine sur l'infarctus du myocarde : 1954. Publié par les Ass. Nat. de Méd. N° 2, p. 77 - Mars 1954.
- DUFF I.F. et SHULL W.H. — Fatal hemorrhage in dicoumarol poisoning with report of necropsy. *J.A.M.A.* 762-766 (March 19)-1949.
- DUFF I.F. — Effectiveness of anticoagulant therapy as observed in 303 cases. *Angiology*. Baltimore 1 : 170 (April) 1950.
- FACQUET J., HUSSON A. et DUCROT H. — Rétrécissements mitraux emboligènes et médication anticoagulante continue. *Presse médicale* 60 : N° 6 - 116. 26 Janv. 1952.
- FAVRE-GILLY J., SAUTOT J., GAUTHIER R. et MILHET M.F. — L'héparinisation en chirurgie vasculaire. *Lyon Chirg.* 45 : 7-198. 1950.
- FAVRE-GILLY J. — L'Héparine. Vigot Frères édit. 1951.
- FAVRE-GILLY J., BOREL-MILHET M.F., BRUEL M. et GARNIER M. — Le traitement des thrombo-phlébites et des embolies pulmonaires depuis l'avènement des anticoagulants du type de l'Héparine et de la Dicoumarine (à propos de 50 observations). *J.M.L.* 748 : 205 (5 mars) 1951 ; 749 : 277 (20 mars) 1951 ; 751 : 363 (20 avril) 1951.
- FAVRE-GILLY J., BOREL-MILHET, BRUEL M., CROIZAT P. — L'hyperfibrinémie, Test d'évolutivité des thrombo-phlébites traitées par les anticoagulants. *Le Sang*. N° 8 - 667-676. 1951.
- FAVRE-GILLY J., ITHIER S., BLANC R., BOREL-MILHET, CROIZAT P. et FROMENT R. — La médication anticoagulante dans la prévention et le traitement des accidents veineux post-opératoires. *Lyon-Chirg.* 47. 7 : 825-843. 1952.
- FAVRE-GILLY J., MOLHO, ITHIER S., COTTE J. et FROMENT R. — Un nouvel anticoagulant de synthèse : la phényl-indanedione ; comparaison avec le dicoumarinyl-acétate d'éthyle. *Rev. Lyonn. de Méd.* 2 : 17. 1953.
- FONTAINE R. et MANDEL P. — Traitement chirurgical des thromboses veineuses récentes. *Journées Internationales de Phlébologie*. Aix-en-Provence 1950.
- FROMENT R., GONIN A., CAHEN P., ITHIER S. et GAUTHIER. (Avec la collaboration de GALLAVARDIN L. CHEYNEL J. et PERRIER C.) — De la médication anticoagulante dans les thromboses coronariennes. *Congrès International de la Thrombose artérielle*. Royat 1953.
- FROMENT R. — Difficultés du diagnostic et du traitement des oblitérations coronariennes. *Rev. Lyonn. de Méd.* Juin 1954 p. 509-514.
- GENNES L. (de) et BEAUMONT. — L'embolie pulmonaire, cause d'hémorragie dans 2 cas de phlébite traités par le tromexane. *Presse méd.* 19 janv. 1952. 60-61.
- GERSON L. — La Thrombogénie. *Press méd.* 58 : 1125. 14-10-50.

- GILBERT N.C. et NALETSKI L.A. — The effect of anticoagulant drugs upon the coronary flow. *Journ. Lab. et Clin. Med.* 34 : 797 (June 1949).
- GOLSTEIN R. et WOLFF L. — Hemorraghe pericarditis in acute myocardial infarction treated with dihydroxycoumarin. *J.A.M.A.* 146 : 616-621 (June 16) 1951.
- GONIN A., DELAHAYE et PELLET. — Traitement préventif de l'infarctus du myocarde à propos d'une statistique (310 cas). *Rev. Lyonn. Méd.* Févr. 1954. p. 93.
- GONIN A. — Assises Nationales de Médecine : Infarctus du myocarde 1954. Dans la discussion du rapport du Prof. Donzelot. Publié par les *Assises de Méd.* N° 2 Mars 1954, p. 80.
- GRIFFITH G., STRAGNELL R., LEVINSON D.C., MOORE F.J. et WARE A.G. — A study of the beneficial effects of anticoagulant therapy in congestive heart failure. *Ann. Int. Med.* 37 : 867, 1952.
- HOWELL D. et KYSER F.A. — The effect of anticoagulant therapy upon the developpment of mural thrombose following myocardial infarction. *Ann. of Int. Med.* 40 : 694. 1954.
- IZARN P. — Le traitement des thromboses veineuses par le dicoumarol acétate d'éthyle. *Presse méd.* 61 : 146-148. 1953.
- IZARN P. — Traitement anticoagulant des thromboses veineuses. Travail du centre régional de Transfusion sanguine de Montpellier (Prof. P. Cazal). *Gazette Méd. de France*. I-V-1954. Tome 61. N° 9, p. 627.
- JAQUES L.B., GORDON et LEPP. — A new prothrombopenic drug Phenyl-indane-dione. *Canad. Med. Assoc. Journ.* 62 : 465-470. Mai 1950.
- JAQUES L.B., LEPP E., GORDON E. — Experimental aspects of the anticoagulant : Phenyl-indane-dione. Blood Clotting and Allied problems. 3 d conference Josiah Macy Foundation, pp. 11 à 28. 1950.
- KATZ. — La survie après infarctus myocardique récent. *Arch. of Int Med.* Chicago (Aug.) 1949.
- KEYES J.W., DRAKE E.H., JAMES T.N. et SMITH E.J. : Survie après infarctus du myocarde avec et sans traitement anticoagulant à long terme. *The Amer. Journ. of the Medical Sciences.* 226 : N° 6-607. Déc. 1953.
- KIESEWATTER W.B. et SJUMACKER H.B. — Experimental study of comparative efficacy of Heparin and Dicumarol in prevention of arterial venous thrombosis. *Surg. Gynec et Obstetrics* 86 : 687 (June) 1948.
- LARRIERE (M^{me}). — La vitamine K dans le traitement des hypoprothrombinémies secondaires à la dicoumarine. *Thèse Paris* 1952.
- LÉGER et FRILEUX Cl. — L'angoisse des phlébitiques : essai d'interprétation. *Presse méd.* 2 Nov. 1949, p. 1013.

- LENÈGRE J., MATHIVAT A., CAROUSO G. et de BRUX J. — Infarctus et embolies pulmonaires des cardiaques ; leur rapport avec les thromboses veineuses. *Société Française de Cardiologie*: Séance du 19-12-48.
- LENÈGRE J. et NEEL J. — Embolies pulmonaires sans infarctus. *Arch. Mal. du C. et des V.* 43^e année, N° 5 : 585. Mai 50.
- LENÈGRE J. et BEAUMONT J.L. — Traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine rebelle. *Presse méd.* 60 N° 66 p. 1395. 18-10-52.
- LENÈGRE J. et BEAUMONT J.L. — Modifications de la coagulation du sang dans les thromboses artérielles. *Congrès Intern. de la Thrombose artérielle*. Royat. Juin 53.
- LERICHE R. — Traitement des séquelles post-phlébitiques. *Progrès Médical*. 77^e année 11 : 243. 10-6-49.
- LERICHE R. — Histoire des doctrines touchant la Phlébothrombose. *Progrès Méd.* 78^e année. 1 : 3. 10-1-50.
- LERICHE R. — Spasmes, stase, gangrène dans les thromboses veineuses. *Progrès Méd.* 78^e année. 3 : 59 - 10-2-50.
- LERICHE R. — Pathogénie et traitement des thromboses veineuses du membre inférieur. *Progrès Méd.* 78^e année. 21 : 539 - 10-11-50.
- LEVAN J.B. — Dicoumarol Therapy. *Ann. Int. Med.* 25 : 941 - 950. Déc. 46.
- LIAN C., SIGUIER F., WELTI J.J., PIETTE M., POULAIN P. et PHILIPPON J. — Propriétés pharmacologiques et effets physiologiques d'un nouvel anticoagulant : l'ester éthylique de l'acide di-3-3' (4 - oxycoumarinyl) acétique. *Semaine Hôp. Paris* 35 : 1505. 10-5-51.
- LIAN C., SIGUIER F., WELTI J.J., COBLENTZ B., NEDEY et BREYNAERT. — Valeur thérapeutique d'un nouvel anticoagulant : l'ester éthylique de l'acide di-3-3' (4 - oxycoumarinyl) acétique. *Sem. Hôp. Paris* 35 : 1511 10-5-51.
- LITTMAN DAVID. — The prevention of thrombo-embolism in acute coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine* N° 6 p. 205. Août 52.
- LOUVEL J. et LAUBRY J.J. — Traitement par l'Héparine des raideurs articulaires et d'œdèmes chroniques post-phlébitiques. *Arch. Mal. du C. et des V.* 42^e année. N° 12, p. 1188. Déc. 49.
- MAHOUDEAU D., DAUM S. et DUBRISAY J. — Etude de la coagulabilité sanguine dans les accidents vasculaires cérébraux (d'après 89 cas personnels). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* 69 : 857 - 1953.
- MENDEZ L., ZAJARIAS S., DELGADO A. — La médication anticoagulante dans le traitement de l'infarctus du myocarde. *Arch. Inst. Cardio. Mexico*. 21 : 5. 6 : 333. Déc. 51.
- MENTZER C. — Les divers groupes de substances synthétiques douées d'une activité antivitaminique K, et la signification biologique des résultats obtenus. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 30 : 872-873. 11-12-48.

- MEUNIER P., MENTZER C. et MOLHO D. — Sur l'activité antivitaminique K d'une indane-dione. *C. R. Acad. Sciences* 224 : 1666-1668. 1947.
- MICHAELIDES G., TSERVENIS H. et AVGOSTAKIS D. — Le traitement anticoagulant dans l'infarctus du myocarde. *Presse Méd.* 60 - N° 68 : 1452. 25-10-52.
- MILLISCHER E. (M^{me}). — Les accidents hémorragiques des traitements anticoagulants, à propos de 30 observations. *Thèse Lyon* 1954.
- MOLHO D. — Mode d'action de la phényl 2 indane-dione 1-3 : intervention sur un 7^e facteur de la coagulation. *C. R. Acad. Sciences*, 234 : 1323-1325. 1952.
- MOUQUIN M. — Les médicaments anticoagulants au cours des affections cardio-vasculaires. *La Quinzaine Médicale* 73^e année. N° 6. Juin 52.
- MOUQUIN M. — Médication anticoagulante et infarctus du myocarde. *Sem. Hôp.* N° 79 : 4178 - 26-12-53.
- MURRAY G. — Les anticoagulants dans la thrombose veineuse et la prévention de l'embolie pulmonaire. *Surg. Gynec. et Obstetrics* : Vol. 84. N° 4 A. p. 565, 15-4-47.
- NOTTER A. et NOEL G. — Accidents graves dus aux erreurs de posologie de la dicoumarine dans la prévention et le traitement des phlébites du post-partum. *Lyon-Médical* - 300 - 1950.
- OLIVIER C.L. — Avantages d'un nouveau dérivé de la coumarine pour le traitement des phlébites récentes des veines profondes. *Presse Méd.* 59 : 82. 24-1-51.
- OSCHNER. — Thrombose veineuse. *J.A.M.A.* 132 - 1946.
- PARAF, LEWI et ROBINEAUX R. — Accidents hémorragiques après traitement par le dicoumarol. *Bull. et Mém. Soc. de Méd. des Hôp. de Paris.* 64 : 444-449, avril 23/30, 1948.
- PETERS H.-R., GUYTHER J.-R. et BRAMBELL C.-E. — Dicumarol in acute coronary thrombosis. *Jour. Americ. Med. Ass.* 130 : 398 (Feb. 16), 1948.
- PETERS H.-R., DOENGES J.-P. et BRAMBELL C.-E. — Further experiences with dicumarol therapy in coronary thrombosis. *Southern Med. Journ. Birmingham* 41 : 526 (June), 1948.
- PIGEAUD H. et NOTTER A. — Une forme inédite d'anémie du nouveau-né, intoxication par le dicoumarol administré intempestivement à la mère, la veille de l'accouchement. *Bull. Soc. Obstetr.* 1393, 1949.
- PORTES L., VARANGOT J. et VASSY S. — Résultats obtenus par l'emploi du dicoumarol dans le traitement de 50 thromboses veineuses chez la femme. *Presse Méd.* 6 : 57, 25-1-47.
- PRANDONI A. et WRIGHT I.-S. — The anticoagulants heparin and the dicoumarine 3-3'-methylene bis (4 Hydroxycoumarin). *Bull. New-York Acad. Med.* 18 : 433-455.
- PRIESTLEY J.-T. and BARKER N.-W. — Post operative thrombosis and embolism : their treatment with heparin. *Surg. Gynec. et Obstetrics.* 75 : 193 (Aug.) 1942.

- RABINOVITCH J. et PINES B. — Effects of héparin in penicillin on experimentally produced thrombo-phlebitis. *Arch of Surg.* 58 : 163 (Feb.) 1949.
- REHN E. et HALSE T. — Cinq années d'expérience dans la prophylaxie des thromboses post-opératoires par le dicoumarol. Etude statistique. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 74 : 1.552, 23-12-49.
- ROSKAH J. et HUGUES J. — Le mécanisme de formation des thromboses artérielles. *Congrès international de la Thrombose artérielle.* Royat 1953.
- ROUTIER D. — Infarctus du myocarde et thrombose. *Rapport au Congrès International de la Thrombose artérielle,* Royat 1953.
- RUBLER S. et ANGRIST A.-A. — Etude sur le rôle des « mural thrombi » comme source d'embolies dans l'infarctus du myocarde. *The Americ. Journ. of Medical Sciences.* 225, 1, 20-1-53.
- RUSSEK H.-I. et ZOHMAN B.-L. — Valeur des anticoagulants dans le traitement de l'infarctus du myocarde. *Americ. Heart. Journ.* 43 : 871, juin, n° 6-1952.
- RUSSEK H.-I. et ZOHMAN B.-L. — Traitement anticoagulant à la phase aiguë de l'infarctus. Revue de l'opinion des spécialistes sur les indications, les résultats, les dangers. *The Americ. Journ. of Med. Sciences.* 225, 1, 8-1-53.
- RYTAND. — Anticoagulants in coronary thrombosis with myocardial infarction. *Arch. intern. Med.*, 88 : 207, 1951.
- SACCANI F. et CECCHINI M. — Intolérance mortelle à l'héparine ; 1 cas. Hôpital S. Maria Nuovo Reggio Emilio. *J. M. L.* 645 : 806, 5-9-53.
- SCALP P., SOULIER J.-P. et MONSAINGEON A. — Etude des tests de l'hémostase chez les opérés. *Progrès Med.* 10-4-48.
- SCHMID J. — Traitement des thromboses par le dicoumarol. *Wiener Klinische Wochenschrift,* Vienne, 61 : 497, 12-8-49.
- SECCO C. et WITTONI. — Fatal hémorragic syndrom. *Riforma medica* 63 : 782-787. (Aug. 20), 1949.
- SOUlié P., CHICHE P. et PAPANICOLIS. — Les thromboses pariétales organisées des cavités du cœur. *Arch. Mal. du C. et des V.*, 42^e année, n° 7, p. 669, juill. 49.
- SOUlié P., CHICHE P. et BARBANO G. — Etude sur la coagulabilité du sang et sur ses rapports avec les accidents thrombo-emboliques au cours du R. M. *Sem. Hôp.* 29, n° 58 : 2.819, 30-9-53.
- SOUlier J.-P. — Etude des thromboses. Indications et utilisation des anti-coagulants dans le traitement des thromboses. *Sem. Hôp. Paris*, 26, n° 70 : 3.690, 1950.
- SOUlier J.-P. et LE BOLLOCH A.-G. — Le test de tolérance à l'héparine in vitro dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. *Presse Med.* 58 : 1.031, 1950.

- SOULIER J.-P. et LE BOLLOCH A.-G. Le test de tolérance à l'héparine in vitro. *Revue d'Hématologie*. 5 : 148, 1950.
- SOULIER J.-P. et LE BOLLOCH A.-G. Le test de tolérance à l'héparine in vitro dans les syndromes hémorragiques et les thromboses. *Sem. Hôp. Paris*, 26, n° 70 : 3.702-3.709, 1950.
- SOULIER J.-P. Modifications apportées à la technique du test de tolérance à l'héparine. *Sem. Hôp. Paris*, 27, 18 : 775, 1951.
- SOULIER J.-P. et LE BOLLOCH A.-G. Le test de tolérance à l'héparine in vitro : 1° Test d'hypocoagulabilité, son application au diagnostic des syndromes hémorragiques ; 2° Test d'hypercoagulabilité, son application au diagnostic des thromboses. *Revue d'Hématologie*, 148-179, 1952.
- TAKATS G. (de). — Un test de tolérance à l'héparine. *Surg. Gyn. Obst.* 31-34, n° 7, 1943.
- TAKATS G. (de). — Anticoagulant therapy in surgery. *J.A.M.A.* 142 : 527 (Féb. 25), 1950.
- VASSY S. — Le Dicoumarol. Etude expérimentale et clinique. Ses effets sur les thromboses veineuses. *Thèse Paris*, 1945.
- WEISS A.-G. et HOLLENDER L. Accident mortel provoqué par de faibles doses de dicoumarol. *Presse Med.* 59 : 584, 25-4-51.
- WERTHEIMER P., FRIEH P. et FAVRE-GILLY J. — Les indications et les résultats du traitement médical des thrombo-phlébites et de leurs complications immédiates depuis l'introduction des nouvelles médications anticoagulantes. *Journ. Internal. de Phlébologie*. Aix-en-Provence, 15 sept. 50.
- WERTHEIMER P. — Traitement des phlébites des membres inférieurs. *Rev. lyonn. de Méd.*, mai 52, p. 172-178.
- WISE W.-D., LOKER F.-F. et BRAMBELL C.-E. Effectiveness of dicumarol prophylaxis against thrombo-embolic complications following major surgery, 3.304 cases. *Surg. Gynec. et Obstetrics*, 88 : 486 (April), 1949.
- WRIGHT I.-S., MARPLE C.-D. et BECK D.-F. Myocardial infarction its clinical manifestations and treatment with anticoagulants.
- WRIGHT I.-S., MARPLE C.-D. et BECK D.-F. — Anticoagulant therapy of coronary thrombosis with myocardial infarction. *J.A.M.A.* 138 : 1.074, 1948.
- WRIGHT I.-S., MARPLE C.-D. et BECK D.-F. — Report of committee for evaluation of anticoagulants in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction, 800 cases. *Americ. Heart. Journ.* 36 : 801, déc. 1948.
- WRIGHT I.-S. Anticoagulant therapy in coronary thrombosis and rheumatic heart disease with thromboembolic complications. *Cincinnati Jour. of Medicine*. 49 : 482, sept. 1948.
- WRIGHT I.-S. The use of anticoagulants in the treatment of diseases of the heart and bloodvessels. *Annals of Internal Med.* Vol. 30. 1, 80, 1949.
- ZAPFE H. et SONNENBERG P. — Contribution à la clinique de l'infarctus du myocarde en considération du traitement anti-coagulant. *Deutsche Med. Wochschf.* p. 1.054-1.57, 5-9-52.

ZILLIACUS. — Traitement des thromboses et embolies pulmonaires par les anti-coagulants avec références particulières sur les séquelles post-thrombotiques. *Acta Med. Scand. Suppl.* 171, 1946.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Le traitement anti-coagulant et sa surveillance	13
Nos observations	27
Phlébites, péri-phlébites, embolies pulmonaires	61
Infarctus du myocarde	81
Embolies des cardiaques	101
Incidents et accidents de la médication anti-coagulante ..	111
Conclusions	125
Bibliographie	127

